

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Die physische Gesundheit und körperliche Entwicklung von
nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)
geborener Einlinge im Alter zwischen 15 und 17 Jahren im
Vergleich zu spontan konzipierten Einlingen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Max Johannes Martensen
aus Lübeck
Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. univ. MSc. Georg Griesinger

Tag der mündlichen Prüfung: 8.7.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 8.7.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Verwendete Abkürzungen

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ABDM	ambulantes Blutdruckmonitoring über 24 Stunden
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ART	assistierte reproduktive Technologie(n)
BMI	Body-Mass-Index (kg/m ²)
bzw.	beziehungsweise
COC	Cumulus-Eizell-Komplexe
COS	kontrollierte ovarielle Stimulation
DNA	desoxyribonucleid acid (englisch für Desoxyribonukleinsäure, DNS)
ESET	elective single embryo transfer
FSH	Follikel-stimulierendes-Hormon
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HCG	humanes Choriongonadotropin
HDL	high-density-Lipoprotein
i.d.R.	in der Regel
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUI	intrauterine Insemination
IVF	in vitro Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
LDL	low-density-Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
MESA	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n, N	Anzahl der Elemente in der Stichprobe
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
OR	Odds Ratio
PCOS	Polyzystisches-Ovar-Syndrom
RNA	ribonucleic acid (englisch für Ribonukleinsäure, RNS)
SC	spontan konzipiert(e) (Probanden)
TESE	testikuläre Spermienextraktion
TTP	time to pregnancy (Zeitraum vom ersten Versuch bis zum Eintritt einer Schwangerschaft)
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über den Ablauf einer IVF/ICS	2
Abbildung 2: Recruitmentchart	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die aus Nüchtern-Blut der Mütter und Jugendlichen erhobenen Parameter	18
Tabelle 2: Charakteristika der Jugendlichen aus der ICSI- und Kontrollgruppe	24
Tabelle 3: Charakteristika der Mütter und Väter der ICSI- und Kontrollgruppe	29
Tabelle 4: Schwangerschaft und Geburt der Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe	32
Tabelle 5: Generelle Gesundheit der Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe	36
Tabelle 6: Zusammenstellung der in den logistischen Regressionsanalysen verwendeten abhängigen und unabhängigen Variablen, sowie die Aufteilung der unabhängigen Variablen in Faktoren der Jugendlichen, intrauterine/perinatale und elterliche Faktoren	39
Tabelle 7: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) zu haben	41
Tabelle 8: Adjustierungsparameter, die in Block III der Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Chance der Jugendlichen hatten, einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) zu haben	41
Tabelle 9: Darstellung des univariaten bzw. volladjustierten Chancen der weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen gegenüber ihrer jeweiligen Kontrollgruppe einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) zu haben	42
Tabelle 10: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen diastolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 70 mmHg) zu haben	42
Tabelle 11: Adjustierungsparameter, die in Block III der logistischen Regressionsanalyse einen statistisch-signifikanten Einfluss auf die Chance der Jugendlichen hatten, einen diastolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 70 mmHg) zu haben	43
Tabelle 12: Darstellung des univariaten bzw. volladjustierten Chancen der weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen gegenüber ihrer jeweiligen Kontrollgruppe einen diastolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 70 mmHg) zu haben	43
Tabelle 13: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen BMI oberhalb des Medians (> 20,76 kg/m ²) zu haben	44
Tabelle 14: Adjustierungsparameter, die in Block III der logistischen Regressionsanalyse einen statistisch-signifikanten Einfluss auf die Chance der Jugendlichen hatten, einen BMI oberhalb des Medians (> 20,76 kg/m ²) zu haben	44
Tabelle 15: Darstellung des univariaten bzw. volladjustierten Risikos der weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen gegenüber ihrer jeweiligen Kontrollgruppe einen BMI oberhalb des Medians (> 20,76 kg/m ²) zu haben	45
Tabelle 16: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe übergewichtig zu sein (BMI ≥ 90 Perzentile)	45
Tabelle 17: Adjustierungsparameter, die in Block III der logistischen Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Chance der Jugendlichen hatten übergewichtig (BMI ≥ 90 Perzentile) zu sein	46
Tabelle 18: Darstellung des univariaten bzw. volladjustierten Chancen der weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen gegenüber ihrer jeweiligen Kontrollgruppe übergewichtig (BMI ≥ 90. Perzentile) zu sein	46

Inhalt

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	<i>Kinderlosigkeit in Deutschland</i>	1
1.2	<i>Ablauf einer IVF/ICSI</i>	2
1.2.1	Ovarielle Stimulation	2
1.2.2	Follikelpunktion	4
1.2.3	Spermiogramm und ICSI-Indikation	4
1.2.4	Spermienaufbereitung	5
1.2.5	Durchführung und Unterschiede von IVF und ICSI	5
1.2.6	Bewertung und Auswahl der befruchteten Eizelle und Embryo	6
1.2.7	Der Embryonentransfer	6
1.3	<i>Gesundheitsrisiken nach IVF/ICSI und deren Ursachen</i>	7
1.3.1	Gesundheitsrisiken nach IVF/ICSI	7
1.3.2	Elterliche Faktoren vs. IVF/ICSI per se	9
1.3.3	Niedriges Geburtsgewicht und die Barker-Hypothese	10
1.3.4	Epigenetik und ART	10
1.4	<i>Ursachen der eingeschränkten Fruchtbarkeit von Frau und Mann</i>	11
1.5	<i>Fragestellung</i>	13
2	Material und Methoden	15
2.1	<i>Studiendesign</i>	15
2.2	<i>Erste follow-up Studie (ICSI I)</i>	15
2.3	<i>Zweite follow-up Studie (ICSI II)</i>	15
2.4	<i>Dritte follow-up Studie (ICSI III)</i>	16
2.4.1	Rekrutierung der ICSI-Kohorte	16
2.4.2	Rekrutierung der Kontrollgruppe	16
2.4.3	Ärztliche Untersuchung mit Blutentnahme	18
2.4.4	Fragebögen	19
2.4.5	Definition auffällig hoher Blutdruckwerte der Jugendlichen	20
2.4.6	Definition von Übergewicht und Adipositas der Jugendlichen	20
2.4.7	Statistik	21
3	Ergebnisse	22
3.1	<i>Charakteristika der Jugendlichen</i>	22
3.2	<i>Charakteristika der Eltern</i>	27
3.3	<i>Schwangerschaftsverlauf und Geburt</i>	31
3.4	<i>Die Gesundheit der Jugendlichen</i>	34
3.5	<i>Adjustierung bestimmter Blutdruck- und BMI-Parameter</i>	39
3.5.1	Confounder als unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen)	39
3.6	<i>Regressionsanalysen</i>	40
3.6.1	Adjustierung der Variable „Systolischer Blutdruck des Jugendlichen oberhalb des Medians (> 110 mmHg)“	40
3.6.2	Adjustierung der Variable „diastolischer Blutdruck des Jugendlichen oberhalb des Medians (> 70 mmHg)“	42
3.6.3	Adjustierung der Variable „BMI des Jugendlichen oberhalb des Medians (>20,76 kg/m ²)“	44

3.6.4	Adjustierung der Variable „der Jugendliche ist übergewichtig/adipös (BMI > 90. Perzentile)„	45
4	Diskussion	47
4.1	<i>Unterschiede in Basisvariablen und Risikofaktoren zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe</i>	47
4.1.1	Sozioökonomische und elterliche Faktoren	47
4.1.2	Schwangerschaft und Geburt	49
4.2	<i>Die gemeinsame Betrachtung der gesundheitlichen Auswirkungen von IVF und ICSI</i>	49
4.3	<i>Stärken der Studie</i>	50
4.4	<i>Limitierungen der Studie</i>	51
4.4.1	Auswahl der Kontrollgruppe	51
4.4.2	Response Bias	52
4.4.3	Recall Bias	52
4.4.4	Diagnostic Suspicion Bias (Observer Bias)	53
4.4.5	Blutdruckmessung	53
4.5	<i>Blutdruckwerte der Jugendlichen</i>	54
4.5.1	Der Blutdruck der ICSI-Jugendliche im Vergleich zur Kontrollgruppe	54
4.5.2	Auffällig hohe Blutdruckwerte der Jugendlichen	56
4.5.3	ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Chance der Jugendlichen, einen Blutdruck oberhalb des Medians zu haben	57
4.6	<i>Körperliche Entwicklung der Jugendlichen</i>	59
4.6.1	Körpergröße der Jugendlichen	59
4.6.2	Pubertätsentwicklung der Jugendlichen	59
4.6.3	BMI und Taillenumfang der Jugendlichen	60
4.6.4	ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Chance der Jugendlichen, einen BMI oberhalb des Medians zu haben	62
4.6.5	ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Chance der Jugendlichen, übergewichtig/adipös zu sein	63
4.6.6	Übergewicht/Adipositas der ICSI-Jugendlichen und das kardiometabolische Risiko in ART-Nachkommen	63
4.6.7	Das ICSI-Verfahren vs. elterliche Subfertilität als mögliche Ursachen von Übergewicht/Adipositas in ICSI-Jugendlichen	64
4.7	<i>Generelle Gesundheit der Jugendlichen</i>	65
4.7.1	Regelmäßige Medikamenteneinnahme der Jugendlichen	65
4.7.2	Asthma und Allergien	66
4.7.3	Schilddrüsenerkrankungen	67
4.7.4	Neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen	68
4.7.5	Psychiatrische Erkrankungen	68
4.7.6	Chronische Erkrankungen	69
4.7.7	Hören und Sehen	70
4.7.8	Krankenhausaufenthalte und Operationen	70
4.7.9	Körperliche Untersuchung	72
4.8	<i>Zusammenfassung der Diskussion</i>	72
5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis	76
7	Anhänge	85
7.1	<i>Dokumentationsbogen zur körperlichen Untersuchung der Jugendlichen</i>	85
7.2	<i>Fragebogen für Eltern</i>	87

7.3	<i>Fragebogen für Jugendliche</i>	94
7.4	<i>Erklärung der Ethik-Kommission</i>	99
8	Danksagung	100
9	Lebenslauf	101

1 Einleitung und Fragestellung

Die vorliegende Dissertation ist Teil der dritten follow-up Studie (ICSI III) einer großen prospektiven, kontrollierten Kohortenstudie. Primäres Ziel von ICSI III war es, die metabolische und endokrine Gesundheit von nach einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) geborenen Einlingen im Alter zwischen 15 und 17 Jahren mit der von gleichaltrigen spontan-konzipierten Einlingen zu vergleichen.

1.1 Kinderlosigkeit in Deutschland

Nach einer vom Bundesfamilienministerium in Auftrag gegebenen repräsentativen Studie waren im Jahr 2020 32 % aller Frauen und Männer im Alter zwischen 30 und 50 Jahren in Deutschland kinderlos (Wippermann 2020). Nur sieben Jahre vorher lag der Anteil noch bei 29 % (Wippermann 2014). Davon hatten jeweils 25 % einen Kinderwunsch – waren also ungewollt kinderlos. Demnach scheint ungewollte Kinderlosigkeit in Deutschland ein zunehmendes und viele Menschen betreffendes Problem zu sein. Die Ursachen eines unerfüllten Kinderwunsches sind vielseitig. Ein häufiger Grund ist die eingeschränkte Fruchtbarkeit eines oder beider Partner. Das resultiert oft aus einem aus beruflichen oder privaten Gründen aufgeschobenen Kinderwunsch. So nimmt der Anteil erstgebärender Frauen in der Gruppe der >40-Jährigen ebenso wie das Durchschnittsalter erstgebärender Mütter (2018: 30 Jahre) zu (Wippermann 2020). Es nimmt aber die Fruchtbarkeit von Frau und Mann mit zunehmendem Alter früher ab, als den Betroffenen oft bewusst ist. Die Konsequenz ist leider häufig, dass einst gewollt Kinderlose zu ungewollt Kinderlosen werden (Wippermann und Wippermann 2015).

Den ungewollt Kinderlosen stehen verschiedene medizinische Maßnahmen zur Verfügung, die die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft erhöhen können. Dies können beispielsweise die hormonelle Stimulation der Eierstöcke oder das künstliche Einschwemmen von Spermien in die Gebärmutter (Insemination) sein. In invasiveren Verfahren werden Samen und Eizelle außerhalb des Körpers zusammengeführt und die jungen Embryonen der Frauen anschließend eingesetzt. Zu diesen Verfahren zählen die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Während bei der IVF die Samen selbstständig in die Eizelle eindringen, wird bei der ICSI ein ausgewähltes Spermium direkt in die Eizelle injiziert. Somit ist die ICSI insbesondere bei mit eingeschränkter Spermienfunktion einhergehender männlicher Subfertilität indiziert. Seit Einführung der IVF in den späten Siebzigern (Steptoe und Edwards 1978) und der ICSI in den frühen Neunzigern (Palermo et al. 1992) des vorigen Jahrhunderts haben sich beide Verfahren weltweit etablieren können. Dabei stellt die ICSI in Deutschland mit 45 381 Behandlungen im Vergleich zu 17 690 IVF-Behandlungen im Jahr 2019 mittlerweile das häufiger angewandte beider Verfahren dar. Im Jahr 2018 wurden 21 385 Kinder nach Zeugung durch IVF/ICSI in Deutschland geboren (Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.) 2020). Das entspricht fast 3 % aller lebend geborenen

Kinder des Jahrgangs. Oder – wie vom deutschen IVF-Register bildlich treffend geschildert: „In jeder Schulklasse sitzt mindestens ein Kind, welches sein Leben einer außerkörperlichen Befruchtung verdankt“ (Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.) 2018).

1.2 Ablauf einer IVF/ICSI

Reproduktionsmedizinische Verfahren, die Manipulationen sowohl an den Eizellen der Frau als auch an den Spermien des Mannes vorsehen, werden als assistierte reproduktive Technologien (ART) zusammengefasst. Hauptsächlich sind damit die IVF und ICSI gemeint. Im weiteren Sinne gehören auch das Einfrieren von Embryonen in Flüssigstickstoff (Kryokonservierung) und die – in Deutschland verbotene – Eizellspende dazu. Die Abläufe einer IVF und ICSI gleichen sich in weiten Teilen. Daher werden im Folgenden beide Verfahren gemeinsam betrachtet und deren Unterschiede an entsprechender Stelle besprochen.

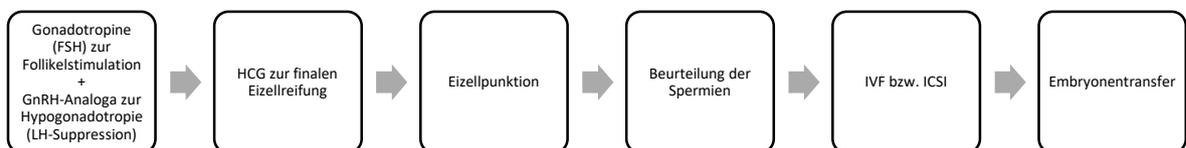


Abbildung 1: Übersicht über den Ablauf einer IVF/ICS

1.2.1 Ovarielle Stimulation

Um den Erfolg von IVF/ICSI zu erhöhen, werden mehrere befruchtungsfähige Eizellen genutzt. Damit diese während eines Zyklus in den Eierstöcken heranreifen können, werden die Frauen mit verschiedenen Hormonpräparaten behandelt. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Frau bis dato einen gestörten oder unauffälligen Menstruationszyklus hatte – die ovarielle Stimulation wird bei jeder IVF/ICSI in Anspruch nehmenden Frau angewandt. Das Heranreifen mehrerer Follikel wird durch die Gabe von Gonadotropinen in Form des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH) erzielt. Um Komplikationen zu vermeiden, werden parallel dazu Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) gegeben. Kurz vor der Follikelpunktion wird mittels eines einmaligen Bolus von humanem Choriongonadotropin (HCG) die finale Eizellreifung induziert. Es existieren verschiedene Stimulationsprotokolle und die Gesamtdauer der ovariellen Stimulation variiert zwischen 10 bis 24 Tagen (Griesinger 2013). Die genannten Schritte werden im Folgenden genauer erläutert. Um in einem angemessenen Rahmen zu bleiben, wird auf tiefergehende Details z. B. hinsichtlich Dosiswahl oder dem Vorgehen bei Zyklusstörungen oder bestimmten Vorerkrankungen, wie dem polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS), nicht weiter eingegangen.

1.2.1.1 Follikelstimulation durch Gonadotropine (FSH)

Während des weiblichen Zyklus induziert das körpereigene FSH aus der Hypophyse die Reifung mehrerer Eizellen im Ovar der Frau. Von diesen entwickelt sich i.d.R. nur eine zum befruchtungsfähigen Follikel, während die übrigen zu Grunde gehen (Follikelatresie). Theoretisch

gilt gleichermaßen für die IVF/ICSI wie für die natürliche Befruchtung nach Geschlechtsverkehr, dass ein einziger reifer Follikel für den Eintritt einer Schwangerschaft ausreicht. Da sich aber nicht jeder punktierte Follikel erfolgreich im Reagenzglas befruchten lässt und das Einsetzen mehrerer Embryonen in den Uterus die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit erhöht, werden zur IVF/ICSI mehrere befruchtungsreife Follikel genutzt. Dazu erhöht man durch subkutane Gabe eines Gonadotropins (i.d.R. rekombinantes FSH) die Serum-FSH-Konzentration. Infolge der hohen FSH-Werte entgehen einige Follikel ihrem Untergang (Atresie) und reifen zu befruchtungsfähigen Follikeln heran. Das FSH wird der Frau in der ersten Zyklushälfte (Follikelphase), je nach Schema, über circa 7-10 Tage subkutan verabreicht. Dosisabhängig reifen nun optimalerweise 5-15 befruchtungsfähige Follikel in den Ovarien heran.

1.2.1.2 Hypogonadotropie durch GnRH-Analoga

Typisch für die ovarielle Stimulation vor IVF/ICSI ist die sogenannte kontrollierte ovarielle Stimulation (COS). Kontrolliert meint hier die Suppression des luteinisierenden Hormons (LH). Infolge der Gonadotropinbehandlung kann es zu einem vorzeitigen LH-Anstieg kommen. Ein zu hohes LH während der Follikelphase beeinträchtigt die Entwicklung der Follikel und verringert damit die Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung im Rahmen der IVF/ICSI (Griesinger 2013). Das GnRH ist ein hypothalamisches Hormon, das an Rezeptoren der Hypophyse bindet und dort eine Freisetzung von FSH und LH bewirkt. Die Gruppe der GnRH-Analoga umfasst die GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten. Beide führen nach Verabreichung zur Suppression von FSH und LH (Hypogonadotropie), wobei die Unterdrückung von LH der hier gewünschte Effekt ist (die gleichzeitige Suppression von FSH beeinträchtigt die ovarielle Stimulation nicht, da dessen hohe Serum-Konzentration durch die Gabe vom Gonadotropin – siehe oben – gewährleistet ist). GnRH-Agonisten bewirken nach Bindung an ihren Rezeptoren in der Hypophyse eine initial verstärkte Sekretion von LH und FSH (sog. „flare-up-effect“). Erst ab dem circa zehnten Behandlungstag entfalten sie ihre hypogonadotrope Wirkung durch Verringerung der GnRH-Rezeptordichte. GnRH-Antagonisten hingegen führen nicht zur Rezeptoraktivierung, sondern verdrängen das körpereigene GnRH reversibel von den Rezeptoren und führen so schon innerhalb von Stunden zu niedrigen FSH- und LH-Konzentrationen im Blut. So bestimmt insbesondere die Wahl des GnRH-Analogons die Gesamtdauer der hormonellen Behandlung zur ovariellen Stimulation. Vorteil der GnRH-Antagonisten gegenüber den GnRH-Agonisten soll ein deutlich geringeres Risiko für die Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) bei gleichhoher Lebendgeburtenrate sein (Al-Inany et al. 2016).

1.2.1.3 Finale Eizellreifung durch HCG

Im natürlichen Zyklus der Frau führt das zur Mitte des Zyklus ansteigende LH zur endgültigen – und zu einer späteren Befruchtung notwendigen – Reifung der Eizelle. Da das LH im Rahmen der kontrollierten ovariellen Stimulation durch GnRH-Analoga supprimiert wird, wird der Patientin humanes Choriongonadotropin (HCG) verabreicht. HCG ähnelt dem LH in Struktur und Affinität zum LH-Rezeptor und bewirkt analog zu diesem die finale Eizellreifung. Der Zeitpunkt der HCG-Gabe ist abhängig von der mittels Sonographie gemessenen Größe der Follikel im Ovar. Haben diese einen Durchmesser von ca. 17-20 mm erreicht, wird das HCG der Frau subkutan verabreicht.

Ungefähr 36 Stunden später findet die Follikelpunktion statt (s.u.). Sofern zur Hypogonadotropie ein GnRH-Antagonist verwendet wird, kann alternativ zum HCG ein GnRH-Agonist zur finalen Eizellreifung gewählt werden. Dieser führt über den oben beschriebenen Flare-Up-Effekt ebenfalls zu einem LH-Anstieg.

1.2.2 Follikelpunktion

Nach der ovariellen Stimulation werden die reifen Eizellen in den Ovarien punktiert. Dies geschieht fast ausnahmslos über einen transvaginalen Zugang. Dazu wird eine Ultraschallsonde mit integrierter Punktionsnadel in die Scheide eingeführt. Sind Ovar und Follikel mittels Ultraschall dargestellt, werden die infrage kommenden Cumulus-Eizell-Komplexe (COC; Eizelle mitsamt der sie umgebenden Granulosazellen der Corona radiata und Cumuluszellen) nacheinander mit der Nadel punktiert und abgesogen (Ludwig 2013). Dieser Vorgang wird beim anderen Ovar wiederholt. Da die Prozedur schmerzhaft ist, erhalten die Frauen in der Regel eine leichte Sedierung oder Vollnarkose.

1.2.3 Spermogramm und ICSI-Indikation

Zur Fruchtbarkeitsbeurteilung des männlichen Partners wird das Ejakulat analysiert. Die Ergebnisse werden im sogenannten Spermogramm zusammengefasst. Zur Probengewinnung masturbiert der Mann in ein für die Spermien nachgewiesenermaßen nicht-toxisches und – wenn für IVF/ICSI vorgesehen – steriles Gefäß. Im Mittelpunkt der Ejakulatanalyse steht die Beurteilung von Anzahl/Konzentration und der progressiven Motilität, Morphologie und Vitalität der Samen. Zur Ermittlung der Spermienzahl/-konzentration wird dem Ejakulat eine Spermien-immobilisierende Lösung zugefügt. Zur Beurteilung der Vitalität können die Samenzellen angefärbt werden. Für IVF/ICSI vorgesehene Proben werden hingegen nicht angefärbt, sondern einem Vitalitätstest mittels hypoosmotischer Schwellung unterzogen (World Health Organization (WHO) 2012). Ferner beinhaltet das Basisspermogramm die Erhebung immunologischer und biochemischer Parameter aus dem Ejakulat, die Rückschlüsse auf Entzündungen im Genitaltrakt und die Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen erlauben. Weiter gehört zur Routinediagnostik eine mikrobiologische Untersuchung des Ejakulats zur Erfassung relevanter Infektionen im Genitaltrakt. Es kann sein, dass sich im Ejakulat keine Spermien nachweisen lassen (Azoospermie). In diesen Fällen wird versucht, vitale Samen entweder aus dem Nebenhoden zu aspirieren (MESA) oder mittels mehrerer Biopsien aus dem Hoden zu gewinnen (TESE). Zur besseren Einschätzung der Fertilität des Mannes bei auffälligem Spermogramm gibt es ergänzende Möglichkeiten zur Spermienfunktionsdiagnostik (u.a. Untersuchung der DNA-Integrität, Chromatinkondensation, Zona-pellucida-Bindung). Anhand der erhobenen Werte im Spermogramm wird die Samenqualität beurteilt.

Inwieweit allerdings einzelne Parameter Rückschlüsse auf die männliche Fruchtbarkeit zulassen und welches Verfahren zur künstlichen Befruchtung (intrauterine Insemination, IVF, ICSI) sich daraus als das geeignetste ableiten lässt, wird diskutiert (Gatimel et al. 2017). So haben sich im Laufe der Zeit die Indikationen zur ICSI gewandelt. Früher wurde die ICSI überwiegend bei alleiniger

Subfertilität des Mannes angewandt. Im Jahr 2000 hatten 86 % der Väter aller in Deutschland durchgeführten ICSI (n = 15 608), ein eingeschränktes Spermogramm. Insgesamt waren nur 8 % der Männer uneingeschränkt fruchtbar. Wohingegen die Mehrheit der ICSI-Mütter (56 %) normal fertil war (Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.)). Im Jahr 2017 war das Spermogramm nur noch in 53 % aller in Deutschland durchgeführten ICSI (n = 40 777) eingeschränkt. Uneingeschränkt fruchtbar waren die Männer immer noch in knapp 8 % der Fälle, aber nur noch 41 % der Mütter (Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.) 2018). Daraus wird deutlich, dass sich die ICSI von einem Verfahren, das einst fast ausschließlich bei isolierter eingeschränkter männlicher Fruchtbarkeit Anwendung fand, zu einem bis heute immer häufiger auch beim Vorliegen einer gemischt mütterlich-väterlichen Subfertilität genutzten Verfahren entwickelt hat.

1.2.4 Spermienaufbereitung

Nach der Ejakulatanalyse müssen die für IVF/ICSI benötigten vitalen Spermien von den weniger vitalen separiert werden. Dazu eignen sich verschiedene Standardverfahren, die die Eigenmotilität der Samen nutzen, um sie voneinander zu trennen (Swim-up, Glaswollfiltration, Migration-Sedimentation, Dichtegradientenzentrifugation). Nachteil vieler dieser etablierten Verfahren ist es, dass sie als Arbeitsschritt die Zentrifugation des Ejakulats beinhalten. Das Zentrifugieren der Proben verursacht oxidativen Stress, der das Genom der Spermien beschädigen kann. DNA-Schäden der Samen haben einen negativen Einfluss auf die Embryonalentwicklung und verringern die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft im Rahmen einer IVF/ICSI (Simon et al. 2017; Zheng W-W et al. 2018). Neuere Methoden separieren die Samen z. B. nach ihrer Oberflächenbeschaffenheit (Oberflächenladung; Membranrezeptoren) und beinhalten keine zellschädigende Zentrifugation mehr. So lässt sich die Ausbeute DNA-integrer, morphologisch unauffälliger und progressiv-motiler Spermien erhöhen (Rappa et al. 2016). Um die ausgewählten Samenzellen einzufangen, werden sie durch ein visköses Medium in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Im Rahmen einer ICSI werden nun einzelne Spermien ausgesucht. Um sie später in eine Eizelle zu injizieren, werden die Samen einzeln in eine Pipette aufgesogen. Dazu werden sie mit einem „Schlag“ durch die Pipette oder mittels Laser immobilisiert und anschließend pipettiert (Ebner und Diedrich 2013).

1.2.5 Durchführung und Unterschiede von IVF und ICSI

Wie beschrieben ist der Großteil der Vorbereitungen von IVF und ICSI identisch. So gibt es keine Unterschiede hinsichtlich der ovariellen Stimulation und der anschließenden Follikelpunktion. Die Entscheidung, ob eine IVF oder ICSI durchgeführt werden soll, ist abhängig von der Samenqualität des Mannes und wird mitunter erst nach der Eizellpunktion getroffen. Die IVF soll im Weitesten den Bedingungen der natürlichen Befruchtung im Mutterleib (in vivo) entsprechen. So werden die Granulosazellen und die Glykoproteinschicht (Zona pellucida), die die Eizelle natürlicherweise umgeben, belassen. Diese Cumulus-Eizell-Komplexe (COC) werden im Rahmen einer IVF mit aufbereitetem Ejakulat in einer Kulturschale zusammengebracht. Die Anzahl der Samen beträgt mehrere Tausend pro Eizelle. Um in die Eizelle zu gelangen und sie erfolgreich zu befruchten,

müssen die Spermien die Granulosazellen, die Zona pellucida und die Eizellmembran aus eigener Kraft durchdringen. Im Gegensatz dazu wird bei der ICSI ein einzelnes ausgewähltes Spermium direkt in eine mit einer Haltepipette fixierten Eizelle injiziert. Die Penetration der Eizellmembran wird somit durch den Stich einer Injektionskanüle übernommen und das Spermium gelangt passiv in die Eizelle. Zur einfacheren Handhabung für die/den durchführende/-n Behandler/-in und zur Verhinderung, dass Fremd-DNA in die Eizelle gelangt, werden vor einer ICSI die – bei einer IVF belassenen – Granulosazellen von den Cumulus-Eizell-Komplexen mechanisch und enzymatisch entfernt (denudiert) (Stanger et al. 2001). Die ICSI weicht also deutlicher als die IVF von den natürlichen Prozessen einer Befruchtung im Uterus ab und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption durch Spermien mit minderer Qualität.

1.2.6 Bewertung und Auswahl der befruchteten Eizelle und Embryo

Durch Verschmelzung von Eizelle und Spermium bildet sich die Zygote. In ihrem Zellplasma befinden sich nun ein Zellkern mütterlichen und ein Zellkern väterlichen Ursprungs. Dies wird als Vorkernstadium (auch: Pronukleus-Stadium) bezeichnet und stellt den finalen Zustand der befruchteten Eizelle dar, ehe aus ihr mit Abschluss der ersten Zellteilung (Zweizellstadium) der Embryo entsteht. Die Implantations- und Schwangerschaftsraten lassen sich durch die Auswahl von Pronukleuszellen erhöhen, die bestimmten morphologischen Kriterien entsprechen. Dazu werden die Zellen im Vorkernstadium vom Untersucher mittels Lichtmikroskopie bewertet und entsprechend für die spätere Implantation in die Gebärmutter (Embryonentransfer) ausgewählt. Überzählige Zellen werden für eine mögliche spätere Nutzung eingefroren (kryokonserviert) oder verworfen. In Deutschland dürfen laut Embryonenschutzgesetz nicht mehr Embryonen erzeugt werden, als einer Frau im Rahmen einer IVF/ICSI pro Zyklus eingesetzt werden. Dabei ist die maximale Zahl von zu transferierenden Embryonen auf drei begrenzt (sog. Dreier-Regelung). Folglich ist eine Selektion von Embryonen in Deutschland verboten. In vielen anderen Ländern ist es hingegen legal, die Embryonen (vom Zweizell- bis Blastozystenstadium) anhand ihres Aussehens zu bewerten, nach dem daraus abgeleiteten Entwicklungspotential auszuwählen und einen einzigen vielversprechenden Embryo der Frau einzusetzen (elective single embryo transfer; ESET). Durch die Selektion eines geeigneten Embryos lassen sich die Schwangerschaftsraten deutlich erhöhen (Brämwig und Dübbers 2009).

1.2.7 Der Embryonentransfer

Zwei bis sechs Tage nach Befruchtung der Eizelle im Reagenzglas werden ein bis drei Embryonen transvaginal über einen Katheter in den Uterus der Mutter eingesetzt. Das Einsetzen mehrerer Embryonen erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, aber gleichzeitig auch das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft (Pinborg et al. 2005). Mehrlingsschwangerschaften sind mit diversen ganzheitlichen Risiken für Mutter und Kinder (z. B. Frühgeburtlichkeit) assoziiert (Kurdi et al. 2004). Obwohl den meisten Frauen in Deutschland nur zwei Embryonen eingesetzt werden, ist die Mehrlingsrate nach IVF/ICSI in Deutschland mit knapp 20 % immer noch 4-5 mal

höher als in Ländern wie z. B. Schweden, in denen einzelne, selektierte Embryonen transferiert werden (ESET) (Brämswig und Dübbers 2009; Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.) 2020). Da der ESET im Vergleich zum deutschen Vorgehen (Dreier-Regelung) nicht nur die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit erhöht, sondern gleichzeitig die Mehrlingsrate reduziert, fordern viele deutsche Reproduktionsmediziner eine entsprechende Überarbeitung des Embryonenschutzgesetz vom Gesetzgeber (Richter-Kuhlmann 2019; Brämswig und Dübbers 2009).

1.3 Gesundheitsrisiken nach IVF/ICSI und deren Ursachen

1.3.1 Gesundheitsrisiken nach IVF/ICSI

Seit Einführung der IVF und ICSI wird befürchtet, dass sich die damit verbundenen Manipulationen an Gameten und Embryonen negativ auf die Gesundheit der Schwangeren und insbesondere der Nachkommen auswirken könnten. Ungeachtet der genauen Ursachen scheinen einige gesundheitliche Risiken nach IVF/ICSI gesichert zu bestehen (z. B. Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, Schwangerschaftskomplikationen). Zu vielen anderen Risiken liegen jedoch widersprüchliche Ergebnisse vor. Insbesondere hinsichtlich spezifischer Krankheitsrisiken im Jugendalter und darüber hinaus ist die Studienlage uneindeutig.

Werdende IVF/ICSI-Mütter scheinen im Vergleich zu natürlich befruchteten Schwangeren einem höheren Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Schwangerschaftshypertonus, Schwangerschaftsdiabetes, vaginalen Blutungen, Placenta praevia und Kaiserschnitt-Entbindungen ausgesetzt zu sein (Pandey et al. 2012; Opdahl et al. 2015).

Mehrere Meta-Analysen konnten zeigen, dass IVF/ICSI-Einlinge im Vergleich zu spontan konzipierten Einlingen häufiger zu früh, zu klein (small for gestational age, SGA) und mit niedrigerem Geburtsgewicht geboren werden (Qin et al. 2017; Cavoretto et al. 2018; Goisis et al. 2019). Ebenso werden häufiger angeborene Fehlbildungen beobachtet (Lacamara et al. 2017; Zheng Z et al. 2018). Auch die ICSI-Jugendlichen der vorliegenden Arbeit entstammen einer Kohorte (ICSI I), in der Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht häufiger die ICSI- als die Kontrollgruppe betrafen (Katalinic et al. 2004a).

Die dieser Arbeit vorausgehende zweite follow-up Studie (ICSI II) fand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen 4-6-jährigen ICSI- und spontan gezeugten Einlingen hinsichtlich ihrer neurologischen Entwicklung, ihrer motorischen Fähigkeiten, emotionalen Entwicklung und Intelligenz (Ludwig A et al. 2009). Weitere Studien kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der kognitiven Entwicklung und der Häufigkeit neurologischer Erkrankungen (Autismus, ADHS und Zerebralparese) im Vergleich zwischen IVF/ICSI- und spontan gezeugten Kindern und Jugendlichen. Relevante Unterschiede verschwanden jedoch häufig nach Adjustierung für Mehrlingsschwangerschaften (Strömberg et al. 2002; Sandin et al. 2013).

Ein allgemein erhöhtes Krebsrisiko in IVF/ICSI-Nachkommen im Vergleich zu spontan konzipierten Nachkommen wird diskutiert, aktuell aber eher als nicht gegeben gewertet (Reigstad et al. 2017; Levi-

Setti und Patrizio 2018). Gleichwohl sind Häufigkeiten spezifischer maligner Erkrankungen (z. B. Leukämien) in einigen Studien erhöht; die Ergebnisse allerdings aufgrund schlechter Vergleichbarkeit der Studien und niedriger Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren (Reigstad et al. 2017).

Einige Studien berichten von einer erhöhten Asthma-Prävalenz unter IVF/ICSI-Nachkommen im Vergleich zu Spontangezeugten. Dabei scheint die Ursache eher mit der elterlichen Subfertilität als mit der IVF/ICSI per se assoziiert zu sein (Carson et al. 2013; Kuiper DB et al. 2019). In einem systematischen Review zur körperlichen Gesundheit nach ART fanden Kettner et al. neben einem häufigeren Aufkommen von Asthma ein erhöhtes Risiko für unspezifische Infektionen, urogenitale Erkrankungen sowie Krampfanfälle/Epilepsie (Kettner et al. 2015). Die Ergebnisse der untersuchten Studien waren allerdings oft widersprüchlich oder statistisch nicht signifikant.

ART-Nachkommen neigen möglicherweise eher zu Schilddrüsenfunktionsstörungen als spontan konzipierte Kinder (Sakka et al. 2009; Onal et al. 2012). Allerdings ist die Studienlage bezüglich Schilddrüsenerkrankungen in ART-Nachkommen sehr dünn.

Hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen ist die Studienlage überwiegend beruhigend, dennoch nicht eindeutig; ob IVF/ICSI-Nachkommen häufiger erkranken ist noch unklar (Hart und Norman 2013b; Klausen et al. 2017; Rissanen et al. 2020).

Möglicherweise sind IVF/ICSI-Nachkommen häufiger stationär im Krankenhaus aufgenommen als spontan konzipierte Kinder und Jugendliche. Insbesondere die höheren Raten von Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht scheinen damit im Zusammenhang zu stehen. Ob darüber hinaus IVF/ICSI-Nachkommen öfter stationär behandelt werden, ist nicht klar (Kettner et al. 2015; Catford et al. 2018).

Die Körpergröße von ART- und spontan gezeugten Kindern scheint vergleichbar zu sein (Yeung et al. 2016; Bay et al. 2018). Einige Studien beschreiben ein beschleunigtes Wachstum von mit niedrigem Geburtsgewicht geborenen IVF/ICSI-Nachkommen innerhalb der ersten Lebensjahre (rapid-catch-up-growth) (Yeung et al. 2016; Hann et al. 2018). Dieses gilt allgemein als kardiovaskulärer Risikofaktor (Barker 2007; Chen und Heilbronn 2017).

Das kardiovaskuläre Risiko ist das zur Zeit wohl kontroverseste diskutierte Thema im Bereich gesundheitlicher Auswirkungen durch IVF/ICSI und findet sogar in den Massenmedien Erwähnung (Lenzen-Schulte 2018; Simmank 2018). In einer Schweizer Studie zum kardiovaskulären Risiko nach ART (Meister et al. 2018), fanden Meister et al. vorzeitige Gefäßveränderungen sowie höhere Blutdruckwerte bei ART-Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen im Vergleich zu natürlich gezeugten Gleichaltrigen. Zwar war die Probandenzahl mit 54 vs. 43 vergleichsweise niedrig, allerdings wurden in einem systematischen Review mit Metaanalyse von 2017 ebenfalls – wenn auch nur gering – höhere Blutdruckwerte unter ART-Nachkommen im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern und Jugendlichen festgestellt (Guo et al. 2017). Relevant in diesem Zusammenhang ist, dass leichte Blutdruckerhöhungen im Kindes- und Jugendalter das Risiko erhöhen, im Erwachsenenalter einen manifesten Bluthochdruck zu entwickeln und dessen Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erleiden (Chen und Wang 2008; Magnussen und Smith 2016). Diesen Besorgnis

erregenden Arbeiten stehen teils große Studien gegenüber, die kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bzw. erhöhte Blutdruckwerte in ART-Nachkommen im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern und Jugendlichen nachweisen konnten (Halliday et al. 2019; Shiloh et al. 2019). Die oben zum Thema Blutdruck zitierte Metaanalyse (Guo et al. 2017) verglich auch den Body-Mass-Index (BMI; kg/m²) zwischen IVF/ICSI-Nachkommen und spontan konzipierten Kindern, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Die Autoren bemängelten allerdings die niedrige Qualität und betonten das niedrige Probandenalter vieler Studien (meist < 10 Jahre), sodass größere Studien mit älteren Teilnehmern nötig seien, um die Gewichtsentwicklung von IVF/ICSI-Nachkommen besser beurteilen zu können. Weiter wurden in der Metaanalyse kardiometabolische Marker aus dem Glukose- und Fettstoffwechsel untersucht; die IVF/ICSI-Nachkommen hatten höhere Nüchterninsulin- und niedrigere Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Werte als die spontan konzipierten Jugendlichen, was auf ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko in den IVF/ICSI-Nachkommen schließen ließ.

1.3.2 Elterliche Faktoren vs. IVF/ICSI per se

Werden Unterschiede zwischen IVF/ICSI- und spontan konzipierten Nachkommen festgestellt, stellt sich unmittelbar die Frage nach deren Ursache. Es wäre voreilig, direkt die ART-Verfahren per se dafür verantwortlich machen zu wollen. Denn IVF/ICSI- und uneingeschränkt fruchtbare Familien unterscheidet mehr als nur der Konzeptionsmodus. So stehen insbesondere mit der elterlichen Subfertilität assoziierte Faktoren in Verdacht, die Gesundheit der Nachkommen zu beeinträchtigen.

IVF/ICSI-Eltern sind bei der Geburt ihres Kindes häufig älter als fruchtbare Paare. Mit steigendem Alter sinkt die Fruchtbarkeit und steigt das Risiko für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, Kaiserschnitt und Gestationsdiabetes (Kenny et al. 2013; Khandwala et al. 2018). Weitere elterliche Faktoren, die sich möglicherweise negativ auf die Gesundheit der Nachkommen auswirken sind die Gene, der Gesundheitsstatus, der Schwangerschaftsverlauf, die Dauer der Subfertilität bzw. die Dauer bis zum Eintritt der Schwangerschaft (time to pregnancy, TTP), der Lebensstil, sozioökonomischer Status und andere Umweltfaktoren.

Die Eingriffe in die natürlichen Abläufe einer Befruchtung während einer IVF/ICSI sind vielzählig und beträchtlich. Folglich werden viele einzelne Verfahrensschritte einer IVF/ICSI verdächtigt, sich negativ auf die Gesundheit der Nachkommen auszuwirken. Dazu zählen die hormonelle Stimulation der Ovarien, die Zusammensetzung der Kulturmedien, in denen die Gameten und Embryonen gehalten werden, und die Dauer, der sie ihnen ausgesetzt sind; ferner die mechanischen oder physikalischen Manipulationen an Gameten und Embryonen mit Pipetten, Kanülen und Laser, die Anzahl der transferierten Embryonen, die Kryokonservierung von Gameten und Embryonen, die Raumatmosphäre im Reproduktionslabor usw.

Durch das Transferieren mehrerer Embryonen in die Gebärmutter, ist die Rate von Mehrlingsgeburten nach IVF/ICSI höher als nach spontaner Zeugung. Mehrlingsgeburten sind wiederum mit verschlechtertem perinatalem Outcome assoziiert. Folglich gilt die hohe Rate an Mehrlingsgeburten als häufige Ursache für ein niedrigeres Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit

unter IVF/ICSI-Nachkommen. Davon betroffen ist sogar ein Teil der Kinder, die zwar als Einling geboren wurden, ursprünglich aber einen intrauterinen Zwilling hatten, der bis zum Ende der Frühschwangerschaft abstarb (vanishing twin) (Pinborg et al. 2005).

Gesundheitliche Unterschiede zwischen IVF/ICSI- und spontan gezeugten Nachkommen einer spezifischen Ursache zuzuordnen, ist in vielen Fällen schwierig. Berntsen et al. fassten in einem systematischen Review (Berntsen et al. 2019) Ergebnisse von Studien zusammen, die IVF/ICSI-Nachkommen mit spontan gezeugten Nachkommen subfertiler Paare bzw. mit spontan gezeugten Geschwistern verglichen. Die Einflüsse von IVF/ICSI per se, der elterlichen Subfertilität, des Lebensstils und des sozioökonomischen Status auf die IVF/ICSI-Nachfahren ließen sich so besser voneinander unterscheiden. Berntsen et al. kamen zum Schluss, dass die Ursachen negativer gesundheitlicher Auswirkungen auf die IVF/ICSI-Nachkommen wahrscheinlich aus einer Kombination von elterlicher Subfertilität und dem IVF/ICSI-Verfahren zu resultieren scheint.

1.3.3 Niedriges Geburtsgewicht und die Barker-Hypothese

Lange galten Zivilisationskrankheiten wie Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonus, Adipositas und koronare Herzkrankheit (KHK) vor allem als Folge eines ungesunden Lebensstils. Mittlerweile geht man davon aus, dass bestimmte ungünstige Bedingungen, denen ein Embryo oder Fetus während der Schwangerschaft ausgesetzt sein kann, die Entstehung solcher und anderer chronischen Erkrankungen begünstigen können. Wegbereiter dieser Theorie war der britische Epidemiologie Barker, der in den 1980- und 1990-Jahren einflussreiche Arbeiten zum Thema veröffentlichte, in denen er Zusammenhänge zwischen intrauteriner und postnataler Mangelernährung bzw. niedrigem Geburtsgewicht und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beschrieb (Barker 2007). Der Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko wurde in den letzten Jahren wiederholt in Metaanalysen bestätigt (Wang et al. 2014; Mohseni et al. 2020). Die Theorie, dass bestimmte, sich im Erwachsenenalter manifestierende Erkrankungen auf ungünstige, vorgeburtliche Bedingungen zurückzuführen seien, wird heute als „fetal origins hypothesis“ oder Barker-Hypothese bezeichnet und ist Grundlage der zum Thema forschenden „international society for developmental origins of health and disease (DOHaD)“. Auch IVF/ICSI-Nachkommen werden häufiger mit niedrigem Geburtsgewicht geboren als Kinder von uneingeschränkt fruchtbaren Paaren (Qin et al. 2017; Goisis et al. 2019). Und angesichts der massiven Eingriffe in die Embryonalentwicklung, ist die Vermutung naheliegend, dass IVF/ICSI eben jene ungünstigen Bedingungen schaffen können, die zu niedrigem Geburtsgewicht mit erhöhtem Krankheitsrisiko im Erwachsenenalter führen.

1.3.4 Epigenetik und ART

Der Barker-Hypothese folgend werden epigenetische Veränderungen am Erbgut von Gameten und Embryonen vermutet. Epigenetik ist die Wissenschaft von Prozessen, die die Aktivität von Genen beeinflussen, ohne dabei die DNA-Sequenz zu ändern. Bekannte epigenetische Mechanismen sind die DNA-Methylierung, die Wirkung von Mikro-RNAs auf die Genexpression und die

Histonmodifizierung. Diese hemmen die Transkription bzw. Translation des genetischen Codes, bewirken so die Abschaltung des betroffenen Gens, infolgedessen die Proteinsynthese ausbleibt. Epigenetische Modifizierungen finden während der Mitose als auch der Meiose statt. Ein konkretes Beispiel sind die physiologischen epigenetischen Programmierungen während der Entstehung von Spermien und Eizellen (Gametogenese) und Embryonen (Embryogenese). Zu diesen Zeitpunkten scheinen die Zellen besonders empfindlich auf Umwelteinflüsse zu reagieren. Studien, die Nachkommen von Frauen untersuchten, die während einer Hungersnot im zweiten Weltkrieg in den Niederlanden schwanger waren, zeigten, dass perikonzeptionelle (um den Zeitpunkt der Zeugung herum) Mangelernährung zu epigenetischen Veränderungen führte sowie zu erhöhten Risiken an z. B. koronarer Herzkrankheit, Adipositas und Glukoseintoleranz zu erkranken (Roseboom et al. 2006; Tobi et al. 2009). Auch in Tierversuchen wurde der Zusammenhang zwischen perikonzeptioneller Diät der Mutter und epigenetischen Veränderungen sowie einem erhöhten Risiko der Nachkommen für erhöhten Blutdruck, Adipositas und Insulinresistenz nachgewiesen (Morgan et al. 1999). Einige Gene sind von einem besonderen epigenetischen Prozess betroffen – dem genomischen Imprinting: Diese Gene sind geschlechtsspezifisch aktiviert bzw. deaktiviert und werden von Mutter und Vater auf das Kind vererbt. In der Folge hat jeder Körperzelle bestimmte Gene, von denen nur das väterliche oder das mütterliche Allel aktiv ist und das jeweils andere inaktiv. Abweichungen von diesem Muster führen zu angeborenen Imprintingerkrankungen wie z. B. dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Mehrere Studien beobachteten eine höhere Prävalenz von Imprintingerkrankungen unter IVF- und ICSI-Nachkommen im Vergleich zu Spontangezeugten (Vermeiden und Bernardus 2013). Auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von ART-Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu spontan gezeugten Gleichaltrigen wird immer wieder berichtet. So legen die geschilderten Studienergebnisse den Verdacht nahe, dass epigenetische Dysregulation der zugrundeliegende Mechanismus für ein erhöhtes gesundheitliches Risiko unter den ART-Nachkommen ist (Padhee et al. 2015; Jiang et al. 2017).

1.4 Ursachen der eingeschränkten Fruchtbarkeit von Frau und Mann

Fertilität (Fruchtbarkeit) bedeutet die Fähigkeit von Frauen, Männern oder Paaren, Nachwuchs zeugen zu können. Dem gegenüber steht die Sterilität (Unfruchtbarkeit), die das absolute Unvermögen, ein Kind zu zeugen, beschreibt. Eine natürliche Sterilität der Frau stellen die Zeiträume vor (Präpubertät) und nach (Postmenopause) der Geschlechtsreife dar. Die weibliche Sterilität kann auch durch nicht natürliche Ursachen, beispielsweise durch eine operative Entfernung der Eierstöcke, verursacht sein. Analog dazu ist ein Mann steril, wenn er keine Spermien produziert oder ihm operativ beide Hoden entfernt wurden. Im weiteren Sinne kann man die operative Durchtrennung der Samenleiter (Vasektomie) dazuzählen. Bei genauerer Betrachtung stellt die Sterilität – definiert als absoluter Zustand – eine seltene Ausnahme unter den ungewollt kinderlosen Paaren dar (Ludwig et al. 2013b). In der Mehrzahl der Fälle ist die Fruchtbarkeit eines oder beider Partner zwar eingeschränkt aber nicht aufgehoben; man spricht von relativer Subfertilität, deren

individuelles Ausmaß sich im Kontinuum zwischen Fertilität (Fruchtbarkeit) und Sterilität (Unfruchtbarkeit) bewegt. In diesem Zusammenhang bedeutet „relativ“ also, dass die betroffenen Personen bzw. Paare theoretisch dazu fähig sind, ein Kind auf natürlichem Weg zu zeugen. Die relative Subfertilität wird z. B. an Paaren deutlich, die, nachdem sie aufgrund eingeschränkter Fruchtbarkeit ein Kind durch ICSI bekamen, weiteren Nachwuchs auf natürlichem Wege zeugten (Ludwig et al. 2008). Selbst Paare, bei denen trotz mehrerer ICSI-Versuche keine Schwangerschaft eintrat, zeugten mitunter auf natürliche Weise ein Kind (Osmanagaoglu et al. 2002).

Die Ursachen einer Subfertilität sind vielfältig. Viele Faktoren beeinträchtigen geschlechtsübergreifend die Fruchtbarkeit von Frauen und Männern. Einen wichtigen Einfluss hat das Lebensalter: Bei der Frau reduziert sich die Eizellzahl und -qualität bereits deutlich ab dem 32. Lebensjahr (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee 2014). So wird die Schwangerschaftschance einer 45-jährigen Frau pro Zyklus auf unter 3 % geschätzt (Ludwig et al. 2013a). Männer müssen ab einem Alter von 40 Jahren mit einer deutlichen Abnahme ihrer Fruchtbarkeit rechnen (Belloc et al. 2014). Weitere, die Fruchtbarkeit von Frauen und Männern negativ beeinflussende Faktoren können sein: kardiometabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Bluthochdruck und Adipositas, Entzündungen/Infektionen im Genitalbereich (z. B. durch Chlamydien), Medikamente (z. B. Zytostatika), ionisierende Strahlung, Zigarettenrauch und Alkohol. (Sermondade et al. 2013; Patro et al. 2013; Sundaram et al. 2017; Mushtaq et al. 2018; Heslehurst et al. 2019).

Bei der Frau können Auffälligkeiten an Gebärmutter und Eileiter (z. B. Endometriose, Myome, Uterusfehlbildungen, deformierte/verschlossene oder Sekret-gestaute Eileiter) die Implantation des Embryos behindern. Endokrine Störungen wie Schilddrüsenunterfunktion, Hyperprolaktinämie oder ein Zuviel an männlichen Geschlechtshormonen (Hyperandrogenämie) führen zu Zyklusstörungen mit beeinträchtigter Follikelreifung. Besonderes Augenmerk liegt auf dem polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS), das mit einer Prävalenz von 6-10 % die häufigste endokrine Störung aller Frauen im gebärfähigen Alter ist (Bozdogan et al. 2016). Das PCOS stellt einen Symptomkomplex dar, der durch Hyperandrogenämie, Zyklusstörungen und/oder polyzystische Ovarien definiert ist und häufig mit Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus einhergeht. So treten beim PCOS mehrere fertilitätslimitierende Faktoren gleichzeitig auf, die in ihrer Summe die Fruchtbarkeit der betroffenen Frauen stark einschränken können.

Bei Männern kann die Beeinträchtigung der Hodenfunktion durch einen (früheren) Hodenhochstand (Maldescensus testis), eine Hodenentzündung (Orchitis, beispielsweise im Rahmen einer Mumpsinfektion im Kindesalter), Krampfadern am Hodensack (Varikozele) oder eine genetische Ursache (z. B. Klinefelter-Syndrom) bedingt sein (Tüttelmann et al. 2008). Weiterhin können sich nach Operationen Spermienautoantikörper bilden, die ebenfalls die Fruchtbarkeit einschränken können (Schuppe et al. 2013).

Die Aufzählung der hier aufgeführten fertilitätsbeeinflussenden Faktoren erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, verdeutlicht aber die Komplexität der Ursachen von Fruchtbarkeitsstörungen bei Frauen und Männern.

Häufig wird davon ausgegangen, dass ein unerfüllter Kinderwunsch in den meisten Fällen auf die eingeschränkte Fruchtbarkeit nur eines der beiden Partner zurückzuführen ist. Beispielsweise soll die Ursache zu je 30 % bei der Frau bzw. beim Mann und zu 20 % bei beiden Partnern liegen (20 % bleiben unklar) (Gromoll et al. 2019). Andere Autoren vermuten dagegen, dass überwiegend beide Partner mehr oder weniger zur ausbleibenden Schwangerschaft beitragen. So gingen Ludwig et al. in einem Lehrbuchbeitrag davon aus, dass in 80 % der Fälle beide Partner eingeschränkt fruchtbar sind und nur in 20 % der Fälle die Ursache bei einem der beiden Partner liegt, bzw. unklar bleibt. (Ludwig et al. 2013b).

1.5 Fragestellung

In der aktuellen Forschung wird die Gesundheit von ART-Kindern und -Jugendlichen in vielen Punkten als vergleichbar mit der von spontan konzipierten Nachkommen eingeschätzt. Allerdings sind die Ergebnisse der Studien oft widersprüchlich oder schwer zu vergleichen. Aber es gibt Hinweise für ein erhöhtes Risiko nach ART, an bestimmten Krankheiten zu leiden oder diese in Zukunft zu entwickeln. Es wird befürchtet, dass die beim IVF/ICSI-Nachwuchs beobachteten kardiovaskulären Auffälligkeiten erste Hinweise auf die Entstehung manifester Herz-Kreislaufkrankungen im Erwachsenenalter sein könnten. Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem ließen sich umso wahrscheinlicher entdecken, je älter die Betroffenen sind. Allerdings ist das ICSI-Verfahren noch jung und es gibt bisher nur wenige Studien, die ICSI-Nachkommen über die Jugend hinaus untersucht haben.

Mit der vorliegenden Arbeit soll anhand des arteriellen Blutdrucks und des BMI das kardiometabolische Risiko von 269 ICSI-Einlingen im Alter von 15-17 Jahren im Vergleich zu 268 spontan konzipierten jugendlichen Einlingen im Alter von 14-18 Jahren beurteilt werden. Die körperliche Entwicklung soll anhand von Größe, Gewicht, Hüft- und Taillenumfang und Pubertätsstadien nach Tanner beurteilt werden. Darüber hinaus soll die allgemeine Gesundheit von ICSI-Jugendlichen mit der von spontan konzipierten Jugendlichen anhand weiterer ärztlicher Untersuchungsergebnisse und Angaben der Jugendlichen bzw. deren Eltern in Fragebögen verglichen werden. Um der Frage nachzugehen, ob mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen elterliche Faktoren zugrunde liegen, wurden von den Müttern der Blutdruck und von beiden Eltern Größe und Gewicht ermittelt.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, folgende drei Fragen zu beantworten:

- Unterscheiden sich die Blutdruckwerte von ICSI-Jugendlichen von denjenigen spontan konzipierter Jugendlicher und korrelieren sie mit dem Blutdruck der Mütter?
- Unterscheiden sich ICSI-Jugendliche in der körperlichen Entwicklung von spontan konzipierten Jugendlichen und korreliert der BMI der Jugendlichen mit dem BMI der Eltern?

- Unterscheidet sich die allgemeine Gesundheit der ICSI-Jugendlichen von der von spontan konzipierten Jugendlichen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil der dritten follow-up Studie (ICSI III) einer prospektiven, kontrollierten Kohortenstudie, deren primäres Ziel es war, die metabolische und endokrine Gesundheit von Jugendlichen, die nach ICSI geboren wurden, zu untersuchen. Die ICSI-Jugendlichen stammten aus einer bestehenden Kohorte von zwischen 1999 und 2001 geborenen Jugendlichen, die im Rahmen der ersten ICSI follow-up Studie (ICSI I) rekrutiert wurden. Ein Teil der ICSI-Kohorte wurde im Alter von 4-6 Jahren im Rahmen der zweiten follow-up Studie (ICSI II) erneut untersucht. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität zu Lübeck vorgelegt und positiv bewertet (Aktenzeichen 13-193).

2.2 Erste follow-up Studie (ICSI I)

In ICSI I wurden insbesondere Schwangerschaftsverläufe und Häufigkeiten großer Fehlbildungen von nach ICSI geborenen Säuglingen mit denen von spontan konzipierten Kindern verglichen (Katalinic et al. 2004a). Dazu wurden Schwangere nach ICSI-Behandlung aus insgesamt 59 deutschen IVF-Zentren von August 1998 bis August 2000 rekrutiert und ab der 16. Schwangerschaftswoche regelmäßig befragt. Anschließend wurden die Kinder in ihrer 6. bis 8. Lebenswoche von ausgewählten Pädiatern/-innen und/oder Humangenetikern/-innen nach standardisiertem Schema untersucht. Final wurden insgesamt 2 687 ICSI-Schwangerschaften (Elternpaare), sowie 3 372 ICSI-Kinder und Feten (Ein- und Mehrlinge) in die Datenanalyse eingeschlossen.

2.3 Zweite follow-up Studie (ICSI II)

In ICSI II wurden die ICSI-Nachkommen im Alter zwischen 4-6 Jahren hinsichtlich der intellektuellen, motorischen und sozioemotionalen Entwicklung sowie ihrer allgemeinen Gesundheit untersucht (Ludwig A et al. 2009; Ludwig AK et al. 2009). Von den 1 947 ICSI-Familien aus ICSI I, die ihr Einverständnis zur erneuten Kontaktaufnahme gaben, nahmen 276 ICSI-Einlinge am kontrollierten Studienarm der ICSI II teil. Von den Familien, die nicht alle Einschlusskriterien für die kontrollierte Studie erfüllten, nahmen 1 142 ICSI-Kinder an einem zweiten unkontrollierten Studienarm teil. Dieser beschäftigte sich insbesondere mit weiteren Schwangerschaften der Eltern sowie mit der Aufklärung der Kinder über ihren Konzeptionsmodus.

2.4 Dritte follow-up Studie (ISCI III)

In ISCI III wurde die Gesundheit im Allgemeinen und die metabolische und endokrine Gesundheit im Speziellen von ICSI-Jugendlichen im Alter 15-17 Jahren mit der von spontan konzipierten Einlingen im Alter von 14-18 Jahren verglichen. Dazu wurden die Jugendlichen (Ein- und Mehrlinge) und ihre Eltern gebeten, jeweils einen Fragebogen (1) auszufüllen. Im Folgenden nahmen einige Einlinge zusätzlich an einer ärztlichen Untersuchung (2) teil, im Rahmen derer ihnen und ihren Müttern eine Blutprobe entnommen und der Blutdruck gemessen wurde. Im kontrollierten Teil der Studie, in dem man die Ergebnisse aus Fragebögen, ärztlichen Untersuchungen und Blutproben von ICSI-Jugendlichen mit denen von spontan konzipierten Jugendlichen verglich, wurden nur Einlinge eingeschlossen. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Daten von Einlingen ausgewertet; die Ergebnisse der Blutproben wurden hier nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der Blutentnahmen und Teile der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Jahr 2020 veröffentlicht (Elsner et al. 2020).

2.4.1 Rekrutierung der ICSI-Kohorte

Aus ISCI I und II willigten 1 725 ICSI-Familien ein, an einer weiteren follow-up Studie teilzunehmen. Von ihnen lagen zu Beginn der ISCI III Studie 1 230 aktuelle Adressen vor. Die Familien wurden per Post benachrichtigt und zur Studienteilnahme eingeladen. Bei Nichtantwort gab es je ein Erinnerungsschreiben nach sechs und zwölf Wochen. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 452 Eltern, und 537 Jugendliche (356 Einlinge, 163 Zwillinge, 18 Drillinge), die an (1) teilnahmen, sowie 275 Mutter-Kind-Paare, die an (1) und (2) teilnahmen. Durch wenige Ausfälle reduzierten sich die Fallzahlen in den Auswertungen etwas. In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst die Fragebögen aller verbliebenen Einlinge (n = 356) und derer Eltern (n = 362) sowie alle ärztlichen Untersuchungsbögen (n = 270) analysiert. Um eine homogenere Kohorten- und Kontrollgruppe zu schaffen, wurden in einem zweiten Schritt nur diejenigen 269 Fälle (137 weiblich; 132 männlich) ausgewertet, von denen sowohl ein ausgefüllter Elternfragebogen als auch ein ausgefüllter ärztlicher Untersuchungsbogen vorlagen. In 267 dieser Fälle gab es zusätzlich einen ausgefüllten Jugendlichen-Fragebogen. Die in dem zweiten Schritt eingeschlossenen Fälle stellen die Hauptpopulation der vorliegenden Arbeit dar. So wurden an ihr univariate und multivariate Analysen durchgeführt.

2.4.2 Rekrutierung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde nicht aus ISCI I oder II, sondern über Einwohnermeldeämter rekrutiert. Insgesamt wurden 4 125 Familien aus Lübeck, Hamburg, Schwerin, Erfurt, Heidelberg, Aachen und Eichstätt angeschrieben. Die verschiedenen Orte wurden gewählt, um eine regionale Repräsentativität der Kontrollgruppe zu erzielen. Es wurden nur Einlinge in die Kontrollgruppe aufgenommen; Mehrlinge wurden ausgeschlossen. An der ärztlichen Untersuchung nahmen 275 Mutter-Kind-Paare teil. Den jeweiligen Fragebogen beantworteten 424 Eltern und 427 Jugendliche.

Nach Ausfällen wurden insgesamt 424 Jugendlichen-Fragebögen, 425 Elternfragebögen und 269 ärztliche Untersuchungsbögen ausgewertet. Analog zum Vorgehen bei der ICSI-Kohorte (siehe oben) wurden im Folgenden die 268 Fälle (139 weiblich, 129 männlich), von denen ein ausgefüllter Elternfragebogen wie auch ein ärztlicher Untersuchungsbefund vorlagen, analysiert. Von ihnen lag außerdem in 265 Fällen ein ausgefüllter Jugendlichen-Fragebogen vor.

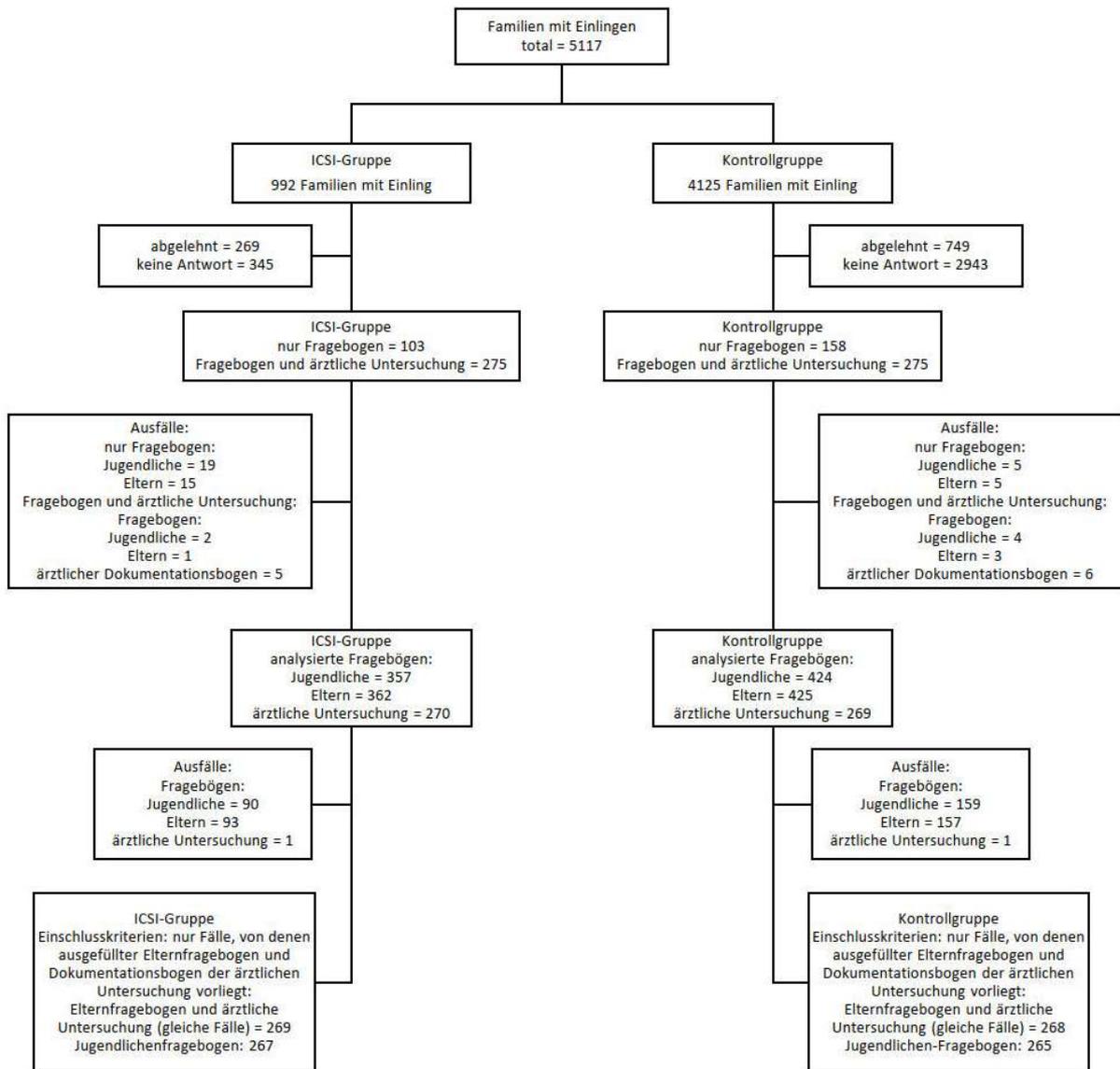


Abbildung 2: Recruitmentchart

2.4.3 Ärztliche Untersuchung mit Blutentnahme

Die Untersuchung und Blutentnahme der je 275 Jugendlichen aus ICSI- bzw. Kontrollgruppe wurde von Pädiatern/-innen bzw. Hausärzten/-innen ihrer Wahl durchgeführt und fanden zwischen April 2016 und Januar 2018 statt. Das dafür benötigte Blutentnahme- und Dokumentationsmaterial wurde den Ärzten/-innen zugeschickt. Während in ICSI II ausgewählte Kinderärzte/-innen die Untersuchung vornahmen (Ludwig AK et al. 2009), wurde davon in der aktuellen Studie zur Reduzierung des logistischen Aufwands abgesehen. Die Ärzte/-innen maßen den Blutdruck, Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang der Kinder. Sie beurteilten die Pubertätsentwicklung nach Tanner (weibliche Brust- bzw. männliche Genitalentwicklung, Pubesbehaarung) und führten eine allgemeine körperliche Untersuchung durch. Sie stellten Fragen zum Gesundheitsverhalten (Medikamente, Rauchen, Alkohol, andere Drogen), zu Erkrankungen (Allergien, Asthma, Schilddrüsenerkrankungen in der Familie), zur Freizeitgestaltung (körperliche Aktivität, TV/PC-Konsum), Schule und Impfstatus (STIKO, HPV). Bei den Müttern maßen sie ebenfalls den Blutdruck. Um ein potenziell vorliegendes kardiometabolischen Risikoprofils zu ermitteln, wurde den Kindern und Müttern Nüchtern-Blut abgenommen (Parameter siehe Tabelle 1). Das Blut wurde innerhalb eines Tages nach Abnahme an das Zentrallabor des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins in Lübeck geschickt und dort analysiert (Ausnahme: Inhibin B wurde in Heidelberg bestimmt). Den 235 Mutter-Kind-Paaren, von denen eine Einwilligung zur Entnahme und Asservierung einer DNA-Probe vorlag, wurden weitere 10 ml EDTA-Blut entnommen. Die DNA-Proben lagern zurzeit im interdisziplinären Zentrum für Biobanking in Lübeck. Als Aufwandentschädigung für Blutentnahme und Untersuchung erhielten die Ärzte/-innen 200 Euro, die teilnehmenden Familien je 20 Euro. Alle an der ärztlichen Untersuchung und Blutentnahme teilnehmenden Jugendlichen waren Einlinge. Die Befunde aus Untersuchung und Anamnese wurden für die vorliegende Dissertation ausgewertet. Die Analyse der Blutparameter ist für eine andere Arbeit vorgesehen und hier nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 1: Die aus Nüchtern-Blut der Mütter und Jugendlichen erhobenen Parameter		
	Aus Blut der Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe erhobene Parameter	Aus Blut der Mütter der ICSI- und Kontrollgruppe erhobene Parameter
Glukose-Insulinstoffwechsel	HbA1c, nüchtern Glukose, c-Peptid	HbA1c, nüchtern Glukose, c-Peptid
Fettstoffwechsel	Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL	Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL
Körperliche und gonadale Reifung	LH, FSH, Testosteron, Östradiol, SHBG, AMH, Inhibin B, TSH, IGF-BP3	
Weitere	CRP, GOT, GPT, AP, Kreatinin	CRP, GOT, GPT, AP
Hämolyse-Marker	LDH, Kalium (wenn erhöht, GOT nicht verwertbar)	LDH, Kalium (wenn erhöht, GOT nicht verwertbar)

2.4.4 Fragebögen

2.4.4.1 Allgemeines

Es gab je einen Fragebogen für die Eltern und einen für die Jugendlichen. Die Teilnehmer/-innen hatten die Wahl, die Fragen online via SurveyMonkey® oder auf Papierfragebögen zu beantworten. Die Jugendlichen konnten als Dank für die Teilnahme zwischen einem 10-Euro-Gutschein für Amazon oder iTunes wählen; die Eltern erhielten für die Teilnahme am Fragebogen keine Aufwandsentschädigung. Die Fragebögen wurden zwischen Mai 2016 und Dezember 2017 ausgefüllt.

2.4.4.2 Fragebogen für Jugendliche

Die Jugendlichen beantworteten Fragen zur Schule (ggf. zur Ausbildung und Beruf), zum Freizeitverhalten, zur Gesundheit, zur Familie und Beziehungen. Weibliche Jugendliche wurden nach ihrer Regelblutung, Einnahme der Pille und HPV-Impfung (humanes Papillomavirus) gefragt. Die Selbsteinschätzung von Stärken und Schwächen wurde durch den SDQ- (strenght-and-difficulties questionnaire) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem KINDL-Fragebogen erhoben. Die Auswertung der SDQ- und KINDL-Fragebögen war nicht Teil der vorliegenden Arbeit. Die Fragebögen für die Jugendlichen waren so konzipiert, dass man nicht auf das Thema der Studie schließen konnte. So sollte vermieden werden, dass ICSI-Jugendliche, die bisher nicht über ihre Zeugung mittels künstlicher Befruchtung aufgeklärt wurden, durch den Fragebogen davon erfahren könnten.

2.4.4.3 Fragebogen für Eltern

Der Fragebogen für Eltern beinhaltete Fragen zu Schwangerschaft und Geburt, zur Gesundheit der Mutter, zur Gesundheit des Vaters sowie zur Entwicklung und Gesundheit der Jugendlichen. Fragen zur Mutter bzw. zum Vater wurden idealerweise von der jeweiligen Person selbst ausgefüllt, durften aber alternativ vom Partner beantwortet werden. Fragen zu den Jugendlichen konnten sowohl von der Mutter als auch vom Vater beantwortet werden. Die Mutter wurde nach Alter, Größe und Gewicht, Familienstand, Schulabschluss sowie ihrer beruflichen Stellung gefragt. Bezüglich der Schwangerschaft und Geburt wurde nach der Dauer bis zum Eintritt der Schwangerschaft gefragt; ob zunächst eine Mehrlingsschwangerschaft bestand, ob es Schwangerschaftskomplikationen gab (z. B. Bluthochdruck, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, vorzeitige Wehen, Blutungen), ob in der Schwangerschaft Zigaretten und Alkohol konsumiert wurden, wie Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, -kopfumfang und -körperlänge waren, welcher Geburtsmodus (spontan, Vakuum, Forceps, primäre oder sekundäre Sectio) vorlag, ob das Kind in den ersten vier Lebenswochen in eine Kinderklinik verlegt und ob es gestillt wurde. Zusätzlich wurde nach weiteren Schwangerschaften gefragt; ob diese auf natürlichem Wege oder durch Kinderwunschtherapie (Hormonbehandlung, Insemination, IVF oder ICSI) entstanden, ob es Schwangerschaftskomplikationen gab und wie der Ausgang der jeweiligen Schwangerschaft (Lebensgeburt, Fehlgeburt, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt) war. Zum Thema Gesundheit sollte die Mutter angeben, ob sie zurzeit an Bluthochdruck, Diabetes mellitus, am polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) oder einer Schilddrüsenfunktionsstörung leidet, an Krebs erkrankt ist oder war und ob und wenn ja, seit wann die Wechseljahre bestehen. Fragen zur Gesundheit des Vaters betrafen – neben Geburtsdatum,

Größe und Gewicht – ebenfalls Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Schilddrüsenfunktionsstörung. Zusätzlich wurde nach urologischen Erkrankungen (Hodenkrebs, Hodenhochstand, Mumps, andere) gefragt. Bezüglich der Gesundheit des Kindes wurden die Eltern gebeten, anzugeben, ob dieses chronisch erkrankt sei, regelmäßig Medikamente einnehme, eine angeborene Fehlbildung, eine rheumatische Erkrankung oder eine Allergie bestehe, ob es an einer psychischen (Depression, Schizophrenie, Essstörung, andere) oder neurologischen Erkrankung (Autismus, Epilepsie, andere) leide. Auch wurde nach Operationen (Unfall/Fraktur, Hodenhochstand, Phimose, Fehlbildung, Paukenröhrchen/Polypen, andere) oder Krankenhausaufenthalten gefragt; ferner, ob das Kind fehsichtig oder schwerhörig sei, eine Brille oder ein Hörgerät trage. Handelte es sich um eine Tochter, sollten die Eltern angeben, ob diese gegen HPV (humanes Papillomavirus) geimpft wurde. Sofern den Eltern das Vorsorgeheft des Kindes vorlag, wurden sie gebeten, Datum, Größe und Gewicht der Untersuchungen U2 bis U9 einzutragen. Zum Thema Schule/Ausbildung des Kindes wurde nach Schulform, Legasthenie, ADHS und speziellem Förderbedarf gefragt. Stärken und Schwächen ihres Kindes sollten die Eltern mittels SDQ-, Fragen zur Lebensqualität ihres Kindes mittels KINDL-Fragebogen einschätzen. Des Weiteren wurden die Eltern gebeten, anzugeben, ob sie ihr Kind darüber aufgeklärt hätten, dass es nach einer künstlichen Befruchtung geboren wurde. Schließlich wurde noch nach dem monatlichen Haushalts-Nettoeinkommen und nach der Anzahl der im Haushalt lebenden Personen gefragt.

2.4.5 Definition auffällig hoher Blutdruckwerte der Jugendlichen

Die Definition auffällig hoher Blutdruckwerte der Jugendlichen in der vorliegenden Arbeit folgt einer europäischen Leitlinie zum Thema Bluthochdruck im Kindes- und Jugendalter (Lurbe et al. 2016). Demnach gelten für normalgewichtige Jugendliche ein systolischer beziehungsweise diastolischer Blutdruck unterhalb der 90. Perzentile als normal; systolische und/oder diastolische Werte oberhalb der 90. Perzentile als hochnormal und Werte ab der 95. Perzentile als Bluthochdruck. Für Jugendlichen ab 16 Jahren empfiehlt die Leitlinie die bei Erwachsenen geltenden Grenzwerte anzuwenden. Für diese sind Werte $\geq 130/85$ mmHg als hochnormal bzw. $\geq 140/90$ mmHg als arterieller Hypertonus anzusehen. Die entsprechende Einteilung der Jugendlichen in der vorliegenden Arbeit erfolgte nach den Geschlecht, Alter und Körpergröße berücksichtigenden Referenzperzentilen der KIGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts (Neuhauser et al. 2013).

2.4.6 Definition von Übergewicht und Adipositas der Jugendlichen

Im Erwachsenen- als auch im Kindes- und Jugendalter lässt sich mit dem Body-Mass-Index (BMI, kg/m^2) der Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse abschätzen. Wie der Blutdruck ist der BMI bei Kindern und Jugendlichen alters- und geschlechtsabhängig. Daher gibt es für den BMI verschiedene geschlechtsspezifische Altersperzentile. Gemäß der Empfehlung der European Childhood Obesity Group (Poskitt 1995) definiert die deutsche Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) in ihrer Leitlinie einen BMI oberhalb der 90. bis zur 97. Perzentile als Übergewicht; Adipositas besteht ab einem BMI $> 97.$ Perzentile, extreme Adipositas ab $> 99,5.$

Perzentile (Wabitsch et al. 2015). Analog zum Bluthochdruck im Kindes- und Jugendalter orientieren sich die Grenzwerte für Übergewicht und Adipositas an der statistischen Verteilung des BMI und nicht an einem adipositasabhängigen klinischen Endpunkt wie bei den Erwachsenen (Wabitsch et al. 2015). Zur Diagnose von Übergewicht und Adipositas empfiehlt die Leitlinie, die von Kromeyer-Hauschild et al. erstellten alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Referenzperzentilen zu verwenden (Kromeyer-Hauschild et al. 2001; Kromeyer-Hauschild et al. 2015). Diese Referenzperzentilen wurden auch in der vorliegenden Arbeit zur Definition von Übergewicht und Adipositas bei den Jugendlichen genutzt.

2.4.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der Computersoftware IBM SPSS Statistics 22 durchgeführt. Zunächst erfolgte eine univariate Deskription der erhobenen Daten. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($\alpha = 0,05$) gesetzt. Stetige Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung beschrieben und mit dem t-Test für unabhängige Stichproben bewertet. Für ein robusteres Ergebnis wurde dabei stets eine Ungleichheit der Varianz angenommen und der entsprechende p-Wert übernommen. Kategoriale Variablen wurden meist in Kreuztabelle mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt und mit dem Chi²-Test getestet. In Ausnahmen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Um mögliche Einflussgrößen auf den Blutdruck und BMI der Jugendlichen zu ermitteln, wurden multivariate Verfahren in Form logistischer Regressionsanalysen durchgeführt. Diese wurden mit vier abhängigen Variablen durchgeführt, und zwar mit dem jeweils am Median dichotomisierten systolischen Blutdruck (>110 mmHg), dem diastolischen Blutdruck (>70 mmHg), dem BMI (>20,76 kg/m²) der Jugendlichen sowie mit der Gruppe übergewichtiger/adipöser Jugendlicher (BMI der 14-18-Jährigen, geschlechts- und altersspezifisch ≥ 90 . Perzentile). Die unabhängigen Variablen wurden in drei verschiedene Kategorien eingeteilt, die unter sukzessiver Hinzunahme in drei Blöcken als Einschluss-Modell analysiert wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Jugendlichen

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der ICSI-Jugendlichen und ihrer Kontrollgruppe. Die Jugendlichen in der ICSI- und Kontrollgruppe waren nahezu gleich alt ($16,03 \pm 0,60$ Jahre vs. $15,98 \pm 0,89$ Jahre, $p=0,460$).

Ebenso unterschieden sie sich in der Körpergröße nur sehr gering ($173,83 \pm 9,32$ cm vs. $173,11 \pm 8,92$ cm, $p=0,359$). Die ICSI-Jugendlichen waren statistisch signifikant schwerer als die Jugendlichen der Kontrollgruppe ($66,13 \pm 14,10$ kg vs. $63,25 \pm 12,32$ kg, $p=0,012$). In einer nach Geschlecht getrennten Subgruppenanalyse zeigte sich ein nur kleiner, statistisch nicht signifikanter Unterschied bei den weiblichen Jugendlichen, während die männlichen ICSI-Jugendlichen statistisch signifikant schwerer als die der Kontrollgruppe waren ($72,65 \pm 15,09$ kg vs. $67,71 \pm 12,59$ kg, $p=0,004$). Dem entsprechend zeigte sich im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe ein statistisch signifikant höherer BMI in der ICSI-Gesamtgruppe ($21,76 \pm 3,58$ kg/m² vs. $21,02 \pm 3,15$ kg/m², $p=0,011$), sowie in der Gruppe männlicher ICSI-Nachkommen ($22,25 \pm 3,75$ kg/m² vs. $21,04 \pm 3,16$ kg/m², $p=0,006$). Zwischen den weiblichen Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe bestand kein statistisch-signifikanter Unterschied hinsichtlich des BMI.

Der Hüftumfang der ICSI-Jugendlichen war – statistisch nicht signifikant – etwas höher als in der Kontrollgruppe ($90,36 \pm 10,48$ cm im Vergleich zu $88,69 \pm 9,60$ cm, $p=0,060$). Im nach Geschlecht getrennten Vergleich hatten die männlichen ICSI-Jugendlichen einen statistisch signifikant höheren Hüftumfang als die Kontrollgruppe ($90,91 \pm 10,89$ cm vs. $88,22 \pm 9,74$ cm, $p=0,04$). Die weibliche ICSI- und Kontrollgruppe unterschieden sich hier statistisch nicht signifikant. Der Taillenumfang in der ICSI-Gesamtgruppe ($75,26 \pm 10,83$ cm vs. $72,40 \pm 8,78$ cm, $p=0,001$) wie auch in der Gruppe männlicher ICSI-Jugendlicher ($79,21 \pm 11,60$ cm vs. $74,52 \pm 8,65$ cm, $p= <0,001$) war statistisch signifikant höher als in der jeweiligen Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den weiblichen Jugendlichen war statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten die männlichen ICSI-Jugendlichen ein statistisch signifikant höheres Taillen-Hüft-Verhältnis (Taillenumfang in cm/Hüftumfang in cm) ($0,97 \pm 0,07$ vs. $0,85 \pm 0,08$, $p=0,017$). Während zwischen der ICSI-Gesamtgruppe bzw. den weiblichen ICSI-Probanden im Vergleich zu ihrer jeweiligen Kontrollgruppe kein statistisch-signifikanter bzw. überhaupt kein Unterschied bestand.

Zur Beurteilung der Pubertätsentwicklung der Jugendlichen anhand körperlicher Merkmale wandten die untersuchenden Ärzte/-innen die Klassifikation nach Tanner in fünf Stadien an. Dazu beurteilten sie die Schambehaarung, die weibliche Brustentwicklung und die männliche Genitalentwicklung. Die Tanner-Stadien 4 und 5 entsprechen einer fortgeschrittenen bzw. vollständig abgeschlossenen äußerlichen Pubertät. Die Entwicklung der Schambehaarung entsprach bei circa 80 % der weiblichen und 90 % der männlichen Jugendlichen einer dieser zwei Stadien. Knapp 86 % der weiblichen ICSI- beziehungsweise 88 % der weiblichen Kontrolljugendlichen wiesen eine Tanner-Stadium 4 bzw. 5 entsprechende Brustentwicklung auf. Die männliche

Genitalentwicklung entsprach bei 90 % der ICSI- und 93 % der Kontrolljüngdlichen einem Tanner-Stadium 4 oder 5. Zum Zeitpunkt der ersten Regelblutung (Menarche) waren die weiblichen Jüngdlichen der ICSI- und Kontrollgruppe im annähernd gleichen Alter ($12,70 \pm 1,24$ Jahre vs. $12,80 \pm 1,16$ Jahre, $p=0,515$). Alle festgestellten Unterschiede zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe bezüglich der Tanner-Stadien und der Menarche waren gering und statistisch nicht signifikant.

Der systolische Blutdruckwert der ICSI-Gruppe lag gering über dem der Kontrollgruppe ($114,01 \pm 11,20$ mmHg vs. $113,72 \pm 12,63$ mmHg, $p=0,783$), der diastolische Blutdruckwert minimal darunter ($71,17 \pm 8,34$ mmHg vs. $71,28 \pm 8,83$ mmHg, $p=0,884$). Auch im geschlechtsgetrennten Vergleich waren die Differenzen zwischen systolischen bzw. diastolischen Werten nur gering. Alle genannten Unterschiede zwischen den Blutdruckwerten waren statistisch nicht signifikant. Die Jüngdlichen der Kontrollgruppe hatten statistisch nicht signifikant etwas häufiger als die ICSI-Jüngdlichen auffällig hohe Blutdruckwerte (8,3 % vs. 13,2 %, $p = 0,071$) (*Definition: 14-15 Jahre: Diastole und/oder Systole ≥ 90 . Perzentile; 16-18 Jahre: $\geq 130/85$ mmHg (Lurbe et al., 2016)*). Im nach Geschlecht getrennten Vergleich hatten auch die männlichen Jüngdlichen der Kontrollgruppe – allerdings statistisch signifikant – häufiger auffällig hohe Blutdruckwerte als die Jüngdlichen der ICSI-Gruppe (9,2 % vs. 20,3 %, $p = 0,012$). Der Unterschied zwischen den weiblichen Jüngdlichen war statistisch nicht signifikant (7,4 % vs. 6,5 %, $p = 0,774$).

Die ICSI-Jüngdlichen berichteten, statistisch nicht signifikant etwas häufiger regelmäßig Sport zu treiben als die Jüngdlichen der Kontrollgruppe. Unter den ICSI-Jüngdlichen waren statistisch nicht signifikant weniger Raucher als in der Kontrollgruppe (8,3% vs. 10,9%, $p = 0,296$); die wenn sie es taten, weniger oft rauchten. Die ICSI-Jüngdlichen berichteten, statistisch nicht signifikant häufiger als die Jüngdlichen der Kontrollgruppe grundsätzlich Alkohol zu trinken (66,9% vs. 59,6%, $p=0,81$). Hinsichtlich der Häufigkeit ihres Alkoholkonsum unterschieden sich die beiden Gruppen ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Tabelle 2: Charakteristika der Jugendlichen aus der ICSI- und Kontrollgruppe

Tabelle 2: Charakteristika der Jugendlichen aus der ICSI- und Kontrollgruppe									
- p-Werte bei Angabe von Mittelwert und Standardabweichung mit T-Test bzw. bei Angabe von Anzahl und Prozent mit Chi ² -Test ermittelt									
- *: Daten stammen aus Jugendlichen-Fragebogen (ICSI: N = 267; Kontrolle: N = 265)									
	Gesamtgruppe			weibliche Jugendliche			männliche Jugendliche		
	ICSI	Kontrolle	p-Wert	ICSI	Kontrolle	p-Wert	ICSI	Kontrolle	p-Wert
N	269	268		137	139		132	129	
Alter (Jahre)									
Mittelwert (Standardabweichung)	16,03 (0,60)	15,98 (0,89)	0,460	16,06 (0,59)	16,10 (0,83)	0,134	16,0 (0,6)	15,85 (0,94)	0,625
fehlende Werte	-	-		-	-		-	-	
Körpergröße (cm)									
Mittelwert (Standardabweichung)	173,83 (9,32)	173,11 (8,92)	0,359	167,62 (5,83)	167,59 (6,17)	0,969	180,23 (7,79)	179,05 (7,50)	0,214
fehlende Werte	1	-		1	-		-	-	
Gewicht (kg)									
Mittelwert (Standardabweichung)	66,13 (14,10)	63,25 (12,32)	0,012	59,79 (9,50)	59,11 (10,52)	0,571	72,65 (15,09)	67,71 (12,59)	0,004
fehlende Werte	1	-		1	-		-	-	
BMI (kg/m²)									
Mittelwert (Standardabweichung)	21,76 (3,58)	21,02 (3,15)	0,011	21,30 (3,36)	21,00 (3,14)	0,447	22,25 (3,75)	21,04 (3,16)	0,006
fehlende Werte	1	-		1	-		-	-	
Übergewicht bzw. Adipositas (BMI > 90. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild et al., 2015, 2001)									
N (%)	36 (13,4%)	15 (5,6%)	0,002	12 (9,6%)	5 (3,6%)	0,046	23 (17,4%)	10 (7,8%)	0,019
fehlende Werte	1	-		1	-		-	-	
Adipositas (BMI > 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild et al., 2015, 2001)									
N (%)	17 (6,3%)	6 (2,2%)	0,019	6 (4,4%)	1 (0,7%)	0,052	11 (8,3%)	5 (3,9%)	0,133
fehlende Werte	1	-		1	-		-	-	
Übergewicht (BMI > 90. - 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild et al., 2015, 2001)									
N (%)	19 (7,1%)	9 (3,4%)	0,052	7 (5,1%)	4 (2,9%)	0,337	12 (9,1%)	5 (3,9%)	0,088
fehlende Werte	-	-		-	-		-	-	
Hüftumfang (cm)									
Mittelwert (Standardabweichung)	90,36 (10,48)	88,69 (9,60)	0,060	89,83 (10,09)	89,14 (9,49)	0,561	90,92 (10,89)	88,22 (9,74)	0,040
fehlende Werte	10	10		4	6		6	4	

Taillenumfang (cm)									
Mittelwert (Standardabweichung)	75,26 (10,83)	72,40 (8,78)	0,001	71,53 (8,54)	70,41 (8,45)	0,287	79,21 (11,60)	74,52 (8,65)	<0,001
fehlende Werte	10	10		4	6		6	4	
Taillen-Hüft-Verhältnis									
Mittelwert (Standardabweichung)	0,84 (0,10)	0,82 (0,11)	0,113	0,80 (0,12)	0,80 (0,12)	0,668	0,87 (0,07)	0,85 (0,08)	0,017
fehlende Werte	10	10		4	6		6	4	
Entwicklung der Schambehaarung nach Tanner									
1	0 (0%)	0 (0%)	0,452	0 (0%)	0 (0%)	0,665	0 (0%)	0 (0%)	0,587
2	7 (2,8%)	5 (1,9%)		4 (3,1%)	2 (1,5%)		3 (2,5%)	3 (2,4%)	
3	34 (13,5%)	25 (9,5%)		23 (17,6%)	19 (14,0%)		11 (9,2%)	6 (4,7%)	
4	93 (37,1%)	102 (38,8%)		57 (43,5%)	61 (44,9%)		36 (30,0%)	41 (32,3%)	
5	117 (46,6%)	131 (49,8%)		47 (35,9%)	54 (39,7%)		70 (58,3%)	77 (60,6%)	
Mittelwert (Standardabweichung)	4,27 (0,80)	4,37 (0,73)	0,253	4,12 (0,80)	4,18 (0,77)	0,319	4,44 (0,77)	4,51 (0,70)	0,550
fehlende Werte	18	5		6	3		12	2	
Weibliche Brustentwicklung nach Tanner									
1				0 (0%)	0 (0%)	0,549			
2				2 (1,5%)	0 (0%)				
3				17 (12,9%)	17 (12,5%)				
4				58 (43,9%)	60 (44,1%)				
5				55 (41,7%)	59 (43,4%)				
Mittelwert (Standardabweichung)				4,26 (0,74)	4,31 (0,68)	0,669			
fehlende Werte				5	3				
Männliche Genitalentwicklung nach Tanner									
1							0 (0%)	0 (0%)	0,656
2							1 (0,8%)	2 (1,6%)	
3							11 (8,7%)	7 (5,5%)	
4							35 (27,6%)	39 (30,7%)	
5							79 (62,2%)	79 (62,2%)	
Mittelwert (Standardabweichung)							4,54 (0,72)	4,54 (0,68)	0,946
fehlende Werte							5	2	
Menarche (erste Regelblutung) *									
Mittelwert (Standardabweichung)				12,70 (1,24)	12,80 (1,16)	0,515			
fehlende Werte				4	7				

Systolischer Blutdruck (mmHg)									
Mittelwert (Standardabweichung)	114,01 (11,20)	113,72 (12,63)	0,783	111,57 (11,68)	110,87 (11,61)	0,620	116,54 (10,11)	116,80 (13,00)	0,859
fehlende Werte	4	2		2	1		2	1	
Diastolischer Blutdruck (mmHg)									
Mittelwert (Standardabweichung)	71,17 (8,34)	71,28 (8,83)	0,884	70,62 (8,22)	70,22 (8,22)	0,690	71,74 (8,45)	72,41 (9,35)	0,543
fehlende Werte	4	2		2	1		2	1	
Häufigkeit auffällig hoher Blutdruckwerte unter den Jugendlichen (14-15 Jahre: Diastole und/oder Systole \geq 90. Perzentile; \geq 16 Jahre: \geq130/85 mmHg (Lurbe et al., 2016))									
N (%)	22 (8,3%)	35 (13,2%)	0,071	10 (7,4%)	9 (6,5%)	0,774	12 (9,2%)	26 (20,3%)	0,012
fehlende Werte	4	2		2	1		2	1	
Sport pro Woche*									
gar nicht	19 (7,2%)	28 (10,6%)	0,281	10 (7,4%)	17 (12,5%)	0,474	9 (7,0%)	11 (8,6%)	0,472
< 1 x / Woche	39 (14,7%)	40 (15,2%)		26 (19,1%)	23 (16,9%)		13 (10,1%)	17 (13,3%)	
2-3 x / Woche	143 (54,0%)	123 (46,6%)		74 (54,4%)	67 (49,3%)		69 (53,5%)	56 (43,8%)	
> 3 x / Woche	64 (24,2%)	73 (27,7%)		26 (19,1%)	29 (21,3%)		38 (29,5%)	44 (34,4%)	
fehlende Werte	4	4		1	3		3	1	
Rauchen*									
N (%)	22 (8,3%)	29 (10,9%)	0,296	14 (10,3%)	17 (12,5%)	0,567	8 (6,2%)	12 (9,3%)	0,343
fehlend	3	3		1	3		2	-	
Häufigkeit Rauchen*									
sehr selten	15 (71,4%)	12 (41,4%)	0,167						
1-5 Zigaretten täglich	4 (19,0%)	14 (48,3%)							
6-10 Zigaretten täglich	1 (4,8%)	14 (48,3%)							
Mehr als 10 Zigaretten täglich	1 (4,8%)	1 (3,4%)							
fehlende Werte	1	-							
Alkohol*									
N (%)	178 (66,9%)	158 (59,6%)	0,081	92 (67,6%)	86 (63,2%)	0,444	86 (66,2%)	72 (55,8%)	0,088
fehlende Werte	3	3		1	3		2	-	
Häufigkeit Alkoholkonsum*									
2-4 x pro Woche	5 (2,8%)	7 (4,4%)	0,559						
1 x pro Woche	39 (21,9%)	26 (16,5%)							
1-3 x pro Monat	87 (48,9%)	81 (51,3%)							
weniger als 1 x pro Monat	47 (26,4%)	44 (27,8%)							
fehlende Werte	-	-							

3.2 Charakteristika der Eltern

Die Charakteristika der Eltern der Jugendlichen aus der ICSI- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Geburt waren die ICSI-Mütter und -Väter, um circa zwei Jahre statistisch signifikant älter als die Eltern der Kontrollgruppe (Mütter: $33,21 \pm 3,96$ vs. $31,10 \pm 4,51$, $p < 0,001$), (Väter: $35,63 \pm 5,02$ vs. $33,68 \pm 5,88$, $p < 0,001$). Die Körpergröße der Mütter war in beiden Gruppen etwa gleich ($167,97 \pm 6,52$ cm vs. $167,90 \pm 6,12$ cm, $p = 0,896$); die ICSI-Väter waren mit $181,9 \pm 7,26$ cm statistisch nicht signifikant einen Zentimeter größer als die Väter der Kontrollgruppe. Die ICSI-Mütter ($71,70 \pm 14,58$ kg vs. $69,08 \pm 15,64$ kg, $p = 0,049$) wie auch die ICSI-Väter ($91,91 \pm 17,65$ kg vs. $85,39 \pm 13,46$ kg, $p < 0,001$) waren statistisch signifikant schwerer als die Eltern der Kontrollgruppe. Den Ergebnissen von Größe und Gewicht entsprechend war der BMI der ICSI-Eltern im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe statistisch signifikant höher (Mütter: $25,40 \pm 5,10$ kg/m² vs. $24,52 \pm 5,20$ kg/m², $p = 0,048$), (Väter: $27,71 \pm 4,72$ kg/m² vs. $26,10 \pm 3,66$ kg/m², $p < 0,001$).

Die Väter der ICSI-Gruppe berichteten statistisch signifikant häufiger als die der Kontrollgruppe, an Bluthochdruck ($30,6$ % vs. $14,8$ %, $p < 0,001$) bzw. statistisch nicht signifikant häufiger an Diabetes mellitus ($5,6$ % vs. $3,4$ %, $p = 0,246$) zu leiden. Zwischen den ICSI-Müttern und deren Kontrollgruppe waren die Unterschiede bezüglich eines Bluthochdrucks und Diabetes geringer als zwischen den Vätern und statistisch nicht signifikant. Mit $3,5$ % vs. $0,8$ % ($p = 0,029$) lag die Häufigkeit eines Polyzystischen-Ovar-Syndroms (PCOS) bei den ICSI-Müttern signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Die Mütter und Väter der ICSI-Gruppe berichteten häufiger als die Eltern der jeweiligen Kontrollgruppe, an einer Schilddrüsenfunktionsstörung (Mütter: $26,7$ % vs. $18,7$ %, $p = 0,028$; Väter: $7,2$ % vs. $3,9$ %, $p = 0,116$) bzw. an einer Schilddrüsenunterfunktion (Mütter: $17,8$ % vs. $10,9$ %, $p = 0,025$; Väter: $3,6$ % vs. $1,7$ %, $p = 0,210$) zu leiden. In beiden Fällen war der Unterschied nur zwischen den Gruppen der Mütter statistisch signifikant.

Die ICSI-Väter litten statistisch signifikant häufiger als die Kontrollväter an einer urologischen Erkrankung im Allgemeinen ($52,0$ % vs. $23,2$ %, $p < 0,001$). Im Speziellen litten sie statistisch signifikant häufiger an Hodenkrebs ($4,9$ % vs. $0,9$ %, $p < 0,001$), an Hodenhochstand ($17,7$ % vs. $6,6$ %, $p < 0,001$) und Mumps ($31,8$ % vs. $17,1$ %, $p < 0,001$) oder sonstigen urologischen Erkrankungen ($10,0$ % vs. $2,9$ %, $p = 0,003$).

Der Unterschied zwischen systolischem bzw. diastolischem Blutdruck der Mütter der ICSI- und Kontrollgruppe war marginal und statistisch nicht signifikant (systolischer Blutdruckwert: $121,17 \pm 14,18$ mmHg vs. $121,12 \pm 14,92$ mmHg, $p = 0,969$; diastolischer Blutdruckwert: $77,71 \pm 9,57$ mmHg vs. $77,60 \pm 10,07$ mmHg, $p = 0,904$).

Der sozioökonomische Status der Familien wurde durch das monatliche Netto-Einkommen der Familie und den höchsten Schulabschluss der Mutter abgebildet. Das monatliche Haushalts-Nettoeinkommen lag in der ICSI- als auch der Kontrollgruppe in circa zwei Drittel der Fälle bei über 3 000 Euro ($67,4$ % vs. $66,5$ %). Ein Einkommen von 1 500 bis 3 000 Euro hatten 31 % der ICSI- bzw.

28,1 % der Kontrollgruppe; unter 1 500 Euro monatlichem Haushalts-Nettoeinkommen standen 1,6 % der ICSI- und 5,3 % der Kontrollgruppe zur Verfügung. Die Unterschiede im Einkommen zwischen den Haushalten der ICSI- und Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant. Die ICSI-Mütter hatten häufiger als die Mütter der Kontrollgruppe einen Realschulabschluss (33,8 % vs. 16,4 %), aber weniger oft eine Fach- oder allgemeine Hochschulreife (44,6 % vs. 66,8 %). Der Unterschied bzgl. des höchsten Schulabschlusses war statistisch signifikant. Der Familienstand unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant zwischen ICSI- und Kontrollgruppe: Die ICSI-Mütter waren häufiger verheiratet bzw. mit Partner lebend (88,0 % vs. 78,6 %), die Mütter der Kontrollgruppe häufiger geschieden bzw. getrennt lebend (10,5 % vs. 13,4 %).

Tabelle 3: Charakteristika der Mütter und Väter der ICSI- und Kontrollgruppe

		Mütter		Väter	
		ICSI	Kontrolle	ICSI	Kontrolle
N		269	268	269	268
p-Wert					
Alter zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes (Jahre)					
Mittelwert (Standardabweichung)		33,21 (3,96)	31,10 (4,51)	35,76 (4,55)	33,68 (5,88)
fehlende Werte		-	-	8	14
Größe (cm)					
Mittelwert (Standardabweichung)		167,97 (6,52)	167,90 (6,12)	181,90 (7,26)	180,93 (6,94)
fehlende Werte		1	1	10	24
Gewicht (kg)					
Mittelwert (Standardabweichung)		71,70 (14,85)	69,08 (15,64)	91,90 (17,65)	85,39 (13,46)
fehlende Werte		4	2	10	36
BMI (kg/m²)					
Mittelwert (Standardabweichung)		25,40 (5,10)	24,52 (5,20)	27,71 (4,72)	26,10 (3,66)
fehlende Werte		4	2	10	37
Hypertonus					
N (%)		47 (17,7%)	41 (15,4%)	78 (30,6%)	35 (14,8%)
fehlende Werte		4	1	14	31
Diabetes mellitus					
N (%)		6 (2,3%)	5 (1,9%)	14 (5,6%)	8 (3,4%)
fehlende Werte		3	2	20	34
Schilddrüsenfunktionsstörung					
N (%)		71 (26,7%)	50 (18,7%)	18 (7,2%)	9 (3,9%)
fehlende Werte		3	1	19	37
Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)					
N (%)		9 (3,5%)	2 (0,8%)		
fehlende Werte		11	2		
Urologische Erkrankung (nur Väter)					
N (%)				122 (53,0%)	49 (23,2%)
fehlende Werte				39	57
Hodenkrebs					
N (%)				12 (4,9%)	2 (0,9%)
fehlende Werte				24	34
(früherer) Hodenhochstand					
N (%)				41 (17,7%)	15 (6,6%)
fehlende Werte				37	42

3.3 Schwangerschaftsverlauf und Geburt

Tabelle 4 enthält die von den Eltern berichteten Angaben bezüglich Schwangerschaft und Geburt der jugendlichen Probanden. Der Unterschied zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Körperlänge bei Geburt war gering und statistisch nicht signifikant ($51,07 \pm 2,72$ cm vs. $51,51 \pm 2,59$ cm, $p = 0,057$). Die ICSI-Jugendlichen wurden mit einem statistisch signifikant niedrigerem Geburtsgewicht als die Jugendlichen der Kontrollgruppe geboren ($3298,34 \pm 534,97$ g vs. $3447,71 \pm 494,16$ g, $p < 0,001$). Auch im nach Geschlecht getrennten Vergleich blieb ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen jeweils weiblichen bzw. männlichen Jugendlichen bestehen. Ein Geburtsgewicht von unter 2500 g wiesen 7,1 % der ICSI-Gruppe und 3,0 % der Kontrollgruppe auf ($p = 0,031$). Die ICSI-Jugendlichen wurden etwas früher als die Jugendlichen der Kontrollgruppe geboren (Gestationsalter: $38,71 \pm 2,14$ Wochen vs. $39,35 \pm 1,54$ Wochen, $p < 0,001$). Dieser Trend blieb auch zwischen weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen und ihren Kontrollen statistisch signifikant. Vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche und damit per definitionem zu früh geboren wurden 12,3 % der Jugendlichen aus der ICSI-Gruppe und 5,4 % aus der Kontrollgruppe ($p = 0,005$). Während auch in der Subgruppe der männlichen ICSI-Jugendlichen statistisch signifikant mehr Frühgeborene als in ihrer Kontrollgruppe waren, war der Unterschied zwischen den Gruppen der weiblichen Jugendlichen statistisch nicht mehr signifikant. Die Jugendlichen der ICSI-Gruppe wurden statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe per Sectio (Kaiserschnitt) geboren (36,4 % vs. 16,9 %, $p < 0,001$). Der überwiegende Teil der ICSI-Mütter wie auch etwas über der Hälfte der Mütter der Kontrollgruppe waren Erstgebärende (79,9 % vs. 53,2 %, $p < 0,001$). Der Zeitraum vom ersten Versuch schwanger zu werden bis zum Eintritt der Schwangerschaft (time to pregnancy, TTP) dauerte bei 86,9 % der ICSI-Mütter und bei 7,8 % der Kontroll-Mütter über ein Jahr ($p < 0,001$). Die ICSI-Mütter berichteten statistisch signifikant häufiger als die Mütter der Kontrollgruppe, dass initial eine Mehrlingsschwangerschaft (im Sinne eines sog. vanishing twin) bestand (18,2 % vs. 4,1 %, $p < 0,001$). Schwangerschaftskomplikationen im Allgemeinen traten in der ICSI-Gruppe statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe auf (38,3 % vs. 24,1 %, $p < 0,001$). Konkret berichteten die Mütter der ICSI-Jugendlichen im Vergleich zu den Müttern in der Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger über vorzeitige Wehentätigkeit (13 % vs. 7,5 %, $p = 0,036$) bzw. Blutungen (19,0 % vs. 9,4 %, $p = 0,002$). Statistisch nicht signifikant häufiger gaben die Mütter der ICSI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe an, an einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und/oder Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom) (4,8 % vs. 4,1 %, $p = 0,697$) gelitten zu haben. Die Mütter der Kontrollgruppe berichteten statistisch nicht signifikant häufiger als die Mütter der ICSI-Gruppe, in der Schwangerschaft geraucht zu haben (4,8 % vs. 6,7 %, $p = 0,349$), und statistisch signifikant häufiger in der Schwangerschaft Alkohol konsumiert zu haben (8,2 % vs. 0,7 %, $p < 0,001$). Die Mütter der ICSI-Gruppe (2 von 2), sowie der Großteil der Mütter aus der Kontrollgruppe (15 von 22), die angaben, in der Schwangerschaft Alkohol getrunken zu haben, berichteten, dies nur während der ersten drei Monate der Schwangerschaft getan zu haben. Drei Mütter der Kontrollgruppe tranken Alkohol erst nach dem dritten Schwangerschaftsmonate, zwei weitere während der gesamten Schwangerschaft.

Tabelle 4: Schwangerschaft und Geburt der Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe

	Gesamtgruppe				weibliche Jugendliche				männliche Jugendliche			
	ICSI	Kontrolle	p-Wert		ICSI	Kontrolle	p-Wert		ICSI	Kontrolle	p-Wert	
N	269	268			137	139			132	129		
Körperlänge bei Geburt (cm)												
Mittelwert (Standardabweichung)	51,07 (2,72)	51,51 (2,59)	0,057		50,74 (2,56)	51,15 (2,51)	0,181		51,42 (2,85)	51,89 (2,63)	0,164	
fehlende Werte	1	3			1	3			-	-		
Geburtsgewicht (g)												
Mittelwert (Standardabweichung)	3298,34 (534,97)	3447,71 (494,16)	<0,001		3250,67 (500,01)	3383,10 (461,04)	0,024		3347,46 (566,41)	3516,32 (520,09)	0,013	
fehlende Werte	1	2			1	2			-	-		
Niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g)												
N (%)	19 (7,1%)	8 (3,0%)	0,031		8 (5,9%)	4 (2,9%)	0,233		11 (8,3%)	4 (3,1%)	0,069	
fehlende Werte	1	2			1	2			-	-		
Sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1500 g)												
N (%)	0 (0%)	1 (0,4%)	0,315		0 (0%)	0 (0%)	-		0 (0%)	1 (0,8%)	0,311	
fehlende Werte	1	2			1	2			-	-		
Gestationsalter (Wochen)												
Mittelwert (Standardabweichung)	38,71 (2,14)	39,35 (1,54)	<0,001		38,78 (1,60)	39,39 (1,34)	0,001		38,64 (2,59)	39,31 (1,73)	0,016	
fehlende Werte	8	7			4	3			4	4		
Frühgeboren (< 37 SSW)												
N (%)	32 (12,3%)	14 (5,4%)	0,005		10 (7,5%)	4 (2,9%)	0,091		22 (17,2%)	10 (8,0%)	0,028	
fehlende Werte	8	7			4	3			4	4		
Sectio (Kaiserschnitt) gesamt												
N (%)	98 (36,4%)	45 (16,9%)	<0,001		45 (32,8%)	18 (13,1%)	<0,001		53 (40,2%)	27 (20,9%)	0,001	
fehlende Werte	-	2			-	2			-	-		
Erstgebärend (Nullipara)												
N (%)	214 (79,9%)	142 (53,2%)	<0,001		109 (80,1%)	73 (52,2%)	<0,001		105 (79,5%)	69 (53,9%)	<0,001	
fehlende Werte	1	1			1	1			-	-		
Zeit vom Erstversuch schwanger werden zu wollen bis Eintritt der Schwangerschaft (Time to pregnancy, TTP) > 1 Jahr												
N (%)	232 (86,9%)	21 (7,8%)	<0,001		112 (83,0%)	12 (8,6%)	<0,001		120 (90,9%)	9 (7,0%)	<0,001	
fehlende Werte	2	-			2	-			-	-		
Ursprünglich bestand Mehrlingsschwangerschaft (vanishing twin)												
N (%)	49 (18,2%)	11 (4,1%)	<0,001		26 (19,0%)	5 (3,6%)	<0,001		23 (17,4%)	6 (4,7%)	0,001	
fehlende Werte	-	-			-	-			-	-		
Schwangerschaftskomplikationen insgesamt (hypertensive Schwangerschaftserkrankung und/oder vorzeitige Wehentätigkeit und/oder Blutungen)												
N (%)	103 (38,3%)	64 (24,1%)	<0,001		49 (35,8%)	31 (22,3%)	0,014		54 (40,9%)	33 (26,0%)	0,011	
fehlende Werte	-	2			-	-			-	2		

Hypertensive Schwangerschaftserkrankung (Schwangerschafts-induzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom)										
N (%)	13 (4,8 %)	11 (4,1 %)	8 (5,8 %)	3 (2,2 %)	0,118	5 (3,8 %)	8 (6,3 %)	0,355		
fehlende Werte	-	2	-	-		-	2			
Vorzeitige Wehentätigkeit										
N (%)	35 (13,0%)	20 (7,5%)	19 (13,9%)	11 (7,9%)	0,112	16 (12,1%)	9 (7,1%)	0,170		
fehlende Werte	-	2	-	-		-	2			
Blutungen										
N (%)	51 (19,0%)	25 (9,4%)	22 (16,1%)	11 (7,9%)	0,037	29 (22,0%)	14 (11,0%)	0,018		
fehlende Werte	-	2	-	-		-	-			
Rauchen in Schwangerschaft										
N (%)	13 (4,8%)	18 (6,7%)	6 (4,4%)	13 (9,4%)	0,103	7 (5,3%)	5 (3,9%)	0,582		
fehlende Werte	-	-	-	-		-	-			
Alkohol in Schwangerschaft										
N (%)	2 (0,7%)	22 (8,2%)	1 (0,7%)	13 (9,4%)	0,001	1 (0,8%)	9 (7,0%)	0,009		
fehlende Werte	1	-	1	-		-	-			
Schwangerschaftsalter in dem Alkohol konsumiert wurde										
1.-3. Monat (1. Trimenon)	2 (100%)	15 (71,4%)	1 (100%)	10 (76,9%)	0,961	1 (100%)	5 (62,5%)	0,755		
4.-10. Monat (2. und 3. Trimenon)	0 (0,0%)	3 (14,3%)	0 (0%)	1 (7,7%)		0 (0%)	2 (25,0%)			
1.-10. Monat (1.-3. Trimenon)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	0 (0%)	1 (7,7%)		0 (0%)	1 (12,5%)			
Weiß nicht; sonstiges	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (7,7%)		0 (0%)	0 (0%)			
fehlende Werte	267	267	136	126		131	121			

3.4 Die Gesundheit der Jugendlichen

In Tabelle 5 werden Angaben aus dem Elternfragebogen beziehungsweise Befunde und Angaben aus dem ärztlichen Untersuchungsbogen hinsichtlich der Gesundheit der Jugendlichen aufgeführt. Aussagen im Elternfragebogen und/oder im ärztlichen Untersuchungsbogen ergaben, dass 30,6 % der ICSI-Jugendlichen und 21,6 % der Jugendlichen der Kontrollgruppe regelmäßig Medikamente einnahmen ($p = 0,018$). Im nach Geschlecht getrennten Vergleich war der Unterschied zwischen den weiblichen ICSI-Probanden und ihrer Kontrollgruppe noch größer (41,9 % vs. 30,2 %, $p = 0,043$). Zwar nahmen auch die männlichen ICSI-Jugendlichen im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe häufiger regelmäßig Medikamente ein, allerdings war der Unterschied kleiner und statistisch nicht signifikant (18,9 % vs. 12,4 %, $p = 0,147$). Ebenfalls häufiger als die Jugendlichen der Kontrollgruppe, verhüteten die weiblichen ICSI-Jugendlichen mittels oraler Kontrazeption („Pille“) (40,0 % vs. 25,7 %, $p = 0,012$). Analysierte man nur jene Fälle weiblicher Probanden, die regelmäßig Medikamente, aber keine „Pille“ einnahmen, war der Unterschied zwischen ICSI- und Kontrollgruppe hinsichtlich der regelmäßigen Medikamenteneinnahme kleiner und statistisch nicht mehr signifikant (13,9 % vs. 10,9 %, $p = 0,300$).

Die Auswertung des Arztfragebogens ergab, dass der Impfstatus bei 97,5 % der Jugendlichen der ICSI- und 91,1 % der Jugendlichen der Kontrollgruppe den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) entsprach ($p = 0,808$). Zusätzlich wurden 85,2 % der weiblichen ICSI-Probanden und 81,3 % der weiblichen Kontrollprobanden gegen das humane Papillomavirus (HPV) geimpft ($p = 398$) (zum Zeitpunkt der Erhebung gab es noch keine generelle Empfehlung der STIKO zur HPV-Impfung männlicher Jugendlicher).

Nach Auswertung der Arztfragebögen hatten 2,0 % der ICSI- und 3,9 % der Kontrolljugendlichen eine Struma ($p = 0,203$). In der ICSI-Gruppe wurde statistisch nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe das Vorliegen von Schilddrüsenerkrankungen in der Familie angegeben (42,4 % vs. 34,0 %, $p = 0,052$). In der ärztlichen körperlichen Untersuchung wurden nur geringe und statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen der ICSI- und der Kontrollgruppe festgestellt: So war das Skelettsystem etwas häufiger in der Kontrollgruppe auffällig (18,2 % vs. 19,1 %, $p = 0,793$), die körperliche Untersuchung insgesamt hingegen etwas häufiger in der ICSI-Gruppe (13,5 % vs. 12,2 %, $p = 0,684$). Die Ärzte/-innen berichteten, dass die Untersuchung bei 95,3 % der ICSI-Jugendlichen und 96,7 % der Kontrolljugendlichen eine gesunde und altersentsprechende Entwicklung ergab ($p = 0,438$). Auch hinsichtlich der Fragen, ob die Jugendlichen in der Vergangenheit im Krankenhaus waren und/oder operiert wurden, gab es nur geringe und statistisch nicht signifikante Unterschiede: Die ICSI-Eltern berichteten zwar etwas häufiger als die Eltern der Kontrollgruppe, dass ihr Kind operiert wurde (53,9 % vs. 52,1 %, $p = 0,665$), aber etwas weniger häufig, dass ihr Kind einen Krankenhausaufenthalt hatte (57,1 % vs. 58,6 %, $p = 0,726$). Alle der im Elternfragebogen abgefragten Operationsindikationen wurden statistisch nicht signifikant häufiger von den ICSI-Eltern als von den Kontrolleltern bejaht: Unfall oder Knochenbruch (12,1 % vs. 12,0 %, $p = 0,974$), Hodenhochstand (3,4 % vs. 2,6 %, $p = 0,606$), Phimose (10,9 % vs. 9,7 %, $p = 0,659$), Fehlbildung (3,8 % vs. 1,5 %, $p = 0,103$), Paukenröhrchen (20,6 % vs. 15,7 %, $p = 0,145$). Eine „andere als genannte

Operation am Kind“ gaben hingegen die Kontrolleltern häufiger als die ICSI-Eltern an (25,6 % vs. 26,2 %, $p = 0,863$).

Laut Arztfragebogen litten die ICSI-Jugendlichen statistisch signifikant etwas häufiger als die Jugendlichen der Kontrollgruppe an Asthma (9,9 % vs. 6,5 %, $p = 0,152$). Nach Allergien unter den Jugendlichen wurde sowohl im Arztfragebogen als auch im Elternfragebogen gefragt. Die zusammengesetzte Auswertung ergab, dass ICSI-Jugendliche statistisch nicht signifikant häufiger als die Kontrollgruppe an Allergien litten (47,2 % vs. 39,2 %, $p = 0,060$).

Die Eltern der Kontrollgruppe berichteten häufiger als die ICSI-Eltern, dass ihr Kind eine psychische Krankheit habe (4,9 % vs. 7,5 %, $p = 0,216$). Im Speziellen traf die Tendenz auch für Depressionen (1,9 % vs. 3,4 %, $p = 0,282$) und „andere seelische Erkrankungen“ (1,9 % vs. 4,2 %, $p = 0,126$) zu. Im Gegensatz dazu gaben die ICSI-Eltern etwas häufiger als die Eltern der Kontrollgruppe an, dass ihr Kind an einer Essstörung leide (2,6 % vs. 1,9 %, $p = 0,559$). Das Vorliegen einer Schizophrenie des Jugendlichen wurde in beiden Gruppen gar nicht berichtet.

Die Eltern der ICSI-Jugendlichen gaben häufiger als die Eltern der Kontrolljünglichen an, dass ihr Kind an einer seit mindestens oder voraussichtlich mindestens zwölf Monate bestehenden Krankheit (19,9 % vs. 18,0 %, $p = 0,581$); einer angeborenen Fehlbildung (7,1 % vs. 3,7 %, $p = 0,086$), an ADHS (3,0 % vs. 2,2 %, $p = 0,308$); sowie häufiger an einer neurologischen Erkrankung (Epilepsie ausgenommen) (1,5 % vs. 1,1 %, $p = 0,565$), leide. Dass ihr Kind fehlsichtig sei, wurde häufiger von den Eltern der Kontrollgruppe berichtet (29,4 % vs. 34,7 %, $p = 0,185$). Dass ihr fehlsichtiges Kind eine Sehhilfe benötige (Brille, Kontaktlinsen), gaben hingegen häufiger die ICSI-Eltern an (96,5 % vs. 90,5 %, $p=0,058$).

Keinen Unterschied zwischen ICSI- und Kontrollgruppe gab es hinsichtlich der Häufigkeiten von rheumatischen Erkrankungen (0,8 % vs. 0,7 %, $p = 0,994$), autistischen Erkrankungen (0,4 % vs. 0,4 %, $p = 0,998$), dauerhaften Hörstörungen oder Schwerhörigkeit (0,7 % vs. 0,7 %, $p = 0,997$) und Legasthenie (8,6 % vs. 8,6 %, $p = 0,979$).

Zusammenfassend waren alle festgestellten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Erkrankungen zwischen der ICSI- und der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant.

Tabelle 5: Generelle Gesundheit der Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe

	Gesamtgruppe				weibliche Jugendliche				männliche Jugendliche			
	ICSI	Kontrolle	p-Wert		ICSI	Kontrolle	p-Wert		ICSI	Kontrolle	p-Wert	
N	269	268			137	139			132	129		
Regelmäßige Medikamenteneinnahme *												
N (%)	82 (30,6%)	58 (21,6%)	0,018		57 (41,9%)	42 (30,2%)	0,043		25 (18,9%)	16 (12,4%)		0,147
fehlende Werte	1	-			1	-			-	-		
Regelmäßige Medikamenteneinnahme (ohne „Pille“)*												
N (%)	37 (13,9%)	29 (10,9%)	0,300		12 (9,0%)	13 (9,6%)	0,864		25 (18,9%)	16 (12,4%)		0,147
fehlende Werte	3	3			3	3			-	-		
Orale Kontrazeption („Pille“)												
N (%)					54 (40,0%)	35 (25,7%)	0,012					
fehlende Werte					2	3						
Altersgemäßer Impfstatus laut STIKO												
N (%)	230 (97,5%)	234 (97,1%)	0,808									
fehlende Werte	33	27										
HPV-Impfung erfolgt (nur weibliche Jugendliche)												
N (%)					104 (85,2%)	104 (81,3%)	0,398					
fehlende Werte					15	11						
Jugendlicher hat eine Struma												
N (%)	5 (2,0%)	10 (3,9%)	0,203		3 (2,4%)	9 (6,9%)	0,091		2 (1,6%)	4 (3,1%)		0,566
fehlende Werte	18	12			12	8			6	4		
Schilddrüsenerkrankung in der Familie												
N (%)	108 (42,4%)	87 (34,0%)	0,052		55 (42,0%)	43 (32,1%)	0,095		53 (42,7%)	44 (36,1%)		0,284
fehlende Werte	14	12			6	5			8	7		
Operation												
N (%)	144 (53,9%)	139 (52,1%)	0,665									
fehlende Werte	2	1										
Operation wegen Unfall/Knochenbruch												
N (%)	32 (12,1%)	32 (12,0%)	0,974									
fehlende Werte	4	1										
Operation wegen Hodenhochstand												
N (%)	9 (3,4%)	7 (2,6%)	0,606									
fehlende Werte	3	1										
Operation wegen Phimose												
N (%)	29 (10,9%)	26 (9,7%)	0,659									
fehlende Werte	3	1										

Tabelle 5: Generelle Gesundheit der Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe (Angaben aus ärztlichem Untersuchungsbogen bzw. Eltern- oder Jugendl.-Fragebogen)

- p-Werte bei Angabe von Mittelwert und Standardabweichung mit T-Test bzw. bei Angabe von Anzahl und Prozent mit Chi²-Test ermittelt

- *. Werte ermittelt durch Kombination von Angaben in ärztlichem Untersuchungsbogen und Elternfragebogen

Operation wegen einer Fehlbildung										
N (%)	10 (3,8%)	4 (1,5%)	0,103							
fehlende Werte	3	1								
Operation wegen Paukenröhrchen										
N (%)	55 (20,6%)	42 (15,7%)	0,145							
fehlende Werte	2	1								
Andere als genannte Operationen										
N (%)	68 (25,6%)	70 (26,2%)	0,863							
fehlende Werte	3	1								
Krankenhausaufenthalt										
N (%)	153 (57,1%)	157 (58,6%)	0,726							
fehlende Werte	1	-								
Skelettsystem auffällig										
N (%)	44 (18,2%)	47 (19,1%)	0,793	20 (16,7%)	17	20 (16,0%)	0,888	24 (19,7%)	10	27 (22,3%)
fehlende Werte	27	22				14		8		
Körperliche Untersuchung auffällig										
N (%)	30 (13,5%)	27 (12,2%)	0,684	11 (10,4%)	12	12 (10,8%)	0,917	19 (16,4%)	16	15 (13,6%)
fehlende Werte	47	47		31	28			19		
Untersuchung ergab gesunde, altersentsprechende Entwicklung										
N (%)	243 (95,3%)	232 (96,7%)	0,438	119 (95,2%)	12	123 (96,9%)	0,502	124 (95,4%)	2	109 (96,5%)
fehlende Werte	14	28				12		16		
Kind hat Erkrankung, die seit ≥12 Monaten besteht oder voraussichtlich mind. 12 Monate dauern wird										
N (%)	53 (19,9%)	48 (18,0%)	0,581							
fehlende Werte	2	1								
Angeborene Fehlbildung										
N (%)	19 (7,1%)	10 (3,7%)	0,086							
fehlende Werte	1	-								
Allergie*										
N (%)	127 (47,2%)	105 (39,2%)	0,060	67 (48,9%)	-	56 (40,3%)	0,150	60 (45,5%)	49 (38,0%)	0,221
fehlende Werte	-	-						-	-	
Asthma										
N (%)	26 (9,9%)	17 (6,5%)	0,152	11 (8,4%)	6	6 (4,4%)	0,117	15 (11,4%)	11 (8,7%)	0,566
fehlende Werte	6	5				2		-	3	
Rheumatische Erkrankung										
N (%)	2 (0,8%)	2 (0,7%)	0,994							
fehlende Werte	3	-								
Psychische Erkrankung insgesamt (Depression und/oder Schizophrenie und/oder Essstörung und/oder andere seelische Erkrankung)										
N (%)	13 (4,9%)	20 (7,5%)	0,216							
fehlende Werte	6	3								

3.5 Adjustierung bestimmter Blutdruck- und BMI-Parameter

Der BMI der ICSI-Jugendlichen unterschied sich statistisch signifikant von dem der Jugendlichen der Kontrollgruppe; der systolische bzw. diastolische Blutdruck hingegen nicht. Des Weiteren wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf Variablen festgestellt, die bekanntermaßen den BMI und/oder Blutdruck beeinflussen – sogenannte Confounder oder Einflussgrößen. Um zu untersuchen, ob das ICSI-Verfahren (ICSI-Faktor) oder weitere Confounder (z. B. elterliche Faktoren) einen Einfluss auf BMI und Blutdruckwerte der Jugendlichen hatten, wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

3.5.1 Confounder als unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen)

Es wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, die möglicherweise Einfluss auf den BMI und Blutdruck der Jugendlichen haben. Diese wurden je einer der folgenden drei Kategorien als Adjustierungsvariablen zugeordnet: Faktoren der Jugendlichen, intrauterine/perinatale Faktoren, elterliche Faktoren. Die einzelnen Faktoren und ihre Zuordnung zu den Regressionsanalysen (BMI und/oder Blutdruck), sind in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6: Zusammenstellung der in den logistischen Regressionsanalysen verwendeten abhängigen und unabhängigen Variablen, sowie die Aufteilung der unabhängigen Variablen in Faktoren der Jugendlichen, intrauterine/perinatale und elterliche Faktoren			
Abhängige Variablen	unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen)		
	Faktoren der Jugendlichen	intrauterine und perinatale Faktoren	elterliche Faktoren
am Median dichotomisierter systolische Blutdruck (> 110 mmHg) der Jugendlichen	weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; BMI; orale Kontrazeption („Pille“); Sport ≥ 2 x / Woche	Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht; Mutter hat in Schwangerschaft Alkohol getrunken; hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom)	Alter der Mutter; Alter des Vaters; systolischer Blutdruck der Mutter; diastolischer Blutdruck der Mutter; Mutter leidet an Hypertonus; Vater leidet an Hypertonus; Mutter hat Abitur
Am Median dichotomisierter diastolischer Blutdruck (> 70 mmHg) der Jugendlichen			
am Median dichotomisierter BMI (> 20,76 kg/m²) der Jugendlichen	weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; Sport ≥ 2 x / Woche; Tannerstadium 4-5 (Pubesbehaarung)	Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht	Alter der Mutter; Alter des Vaters; BMI der Mutter; BMI des Vaters; Mutter hat Abitur
Übergewichtige/adipöse Jugendliche (BMI ≥ 90. Perzentile)			

3.6 Regressionsanalysen

Es wurden logistische Regressionsanalysen mit folgenden abhängigen Variablen erstellt:

- Systolischer Blutdruck des Jugendlichen oberhalb des Medians (> 110 mmHg)
- Diastolischer Blutdruck des Jugendlichen oberhalb des Medians (> 70 mmHg)
- BMI des Jugendlichen oberhalb des Medians ($20,76$ kg/m²)
- Jugendliche/-r ist übergewichtig/adipös (BMI $\geq 90.$ Perzentile)

Die Analysen wurden mit der Gesamtgruppe als auch nach Geschlechtern getrennt durchgeführt. Jede Analyse bestand aus drei Blöcken, die sich in der Zusammensetzung der unabhängigen Variablen unterschieden (siehe oben). Block I enthielt die unter Faktoren der Jugendlichen zusammengefassten Variablen. In Block II kamen die intrauterinen/perinatalen-, in Block III die elterlichen Faktoren dazu. Folglich wurden in den Analysen, die Block III einschlossen, alle unabhängigen Variablen berücksichtigt (Faktoren der Jugendlichen, intrauterinen/perinatalen Faktoren, elterliche Faktoren).

Hauptaugenmerk in den logistischen Regressionen lag auf der Untersuchung des Einflusses des ICSI-Faktors auf die oben genannten abhängigen Variablen, insbesondere unter Berücksichtigung aller weiteren unabhängigen Variablen (Block III).

3.6.1 Adjustierung der Variable „Systolischer Blutdruck des Jugendlichen oberhalb des Medians (> 110 mmHg)“

In Tabelle 7 sind die Chancen eines ICSI-Jugendlichen aufgeführt, einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) im Vergleich zu einem spontan konzipierten Jugendlichen zu haben. Die nicht adjustierte Chance war nahezu 1. Unter schrittweiser Hinzunahme der Adjustierungsvariablen war das adjustierte Odds Ratio stets unterhalb 1 und lag bei Berücksichtigung aller Einflussgrößen (= voll adjustiert) (Multivariate Analyse Block III) bei 0,746 ($p=0,207$). Der ICSI-Effekt war in allen Analysen statistisch nicht signifikant.

Tabelle 7: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) zu haben												
	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block I (Faktoren der Jugendlichen ¹)			Multivariate Analyse Block II (Faktoren der Jugendlichen ¹ intrauterine und perinatale Faktoren ²)			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
ICSI vs. SC	1,007	0,717 - 1,416		0,816	0,554 - 1,120	0,304	0,736	0,490 - 1,104	0,138	0,746	0,474 - 1,176	0,207
¹ : weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; BMI; orale Kontrazeption („Pille“); Sport ≥ 2 x / Woche ² : Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht; Mutter hat in Schwangerschaft Alkohol getrunken; hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom); ³ : Alter der Mutter; Alters des Vaters; systolischer Blutdruck der Mutter; diastolischer Blutdruck der Mutter; Mutter leidet an Hypertonus; Vater leidet an Hypertonus; Mutter hat Abitur OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte												

In Tabelle 8 sind all jene Adjustierungsparameter aufgelistet, die in Block III der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck hatten. Während weibliche Jugendliche eine geringere Chance hatten, einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians zu haben, stieg die Chance mit dem BMI des Jugendlichen, dem systolischen Blutdruck der Mutter und einer sportlichen Betätigung von mindestens zweimal pro Woche.

Tabelle 8: Adjustierungsparameter, die in Block III der Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Chance der Jugendlichen hatten, einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) zu haben			
	OR	95%-CI	p-Wert
weibliches Geschlecht	0,396	0,261 - 0,603	<0,001
BMI	1,146	1,071 - 1,227	<0,001
≥ 2 x / Woche Sport	1,689	1,039 - 2,747	0,034
Systole der Mutter (mmHg)	1,024	1,004 - 1,044	0,019
OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall			

In einer nach den Geschlechtern getrennten Subgruppenanalyse lag die rohe als auch die voll-adjustierte Chance für weibliche ICSI-Jugendliche im Vergleich zu weiblichen spontan konzipierten Jugendlichen, einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) zu haben, statistisch nicht signifikant unter 1. Die männlichen ICSI-Jugendlichen hatten eine höhere nicht adjustierte Chance als ihre Kontrollgruppe, einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians zu haben; allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Volladjustiert sank die Chancen wieder unter statistisch nicht signifikante 1. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Darstellung des univariaten bzw. volladjustierten Chancen der weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen gegenüber ihrer jeweiligen Kontrollgruppe einen systolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 110 mmHg) zu haben

	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
weibliche ICSI-Jugendliche vs. weibliche SC-Jugendliche	0,834	0,512 - 1,360		0,655	0,338 - 1,270	0,210
männliche ICSI-Jugendliche vs. männliche SC-Jugendliche	1,205	0,733-1,982		0,760	0,380 - 1,523	0,440

¹: weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; BMI; orale Kontrazeption („Pille“); Sport ≥ 2 x / Woche
²: Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht; Mutter hat in Schwangerschaft Alkohol getrunken; hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom);
³: Alter der Mutter; Alters des Vaters; systolischer Blutdruck der Mutter; diastolischer Blutdruck der Mutter; Mutter leidet an Hypertonus; Vater leidet an Hypertonus; Mutter hat Abitur

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte

3.6.2 Adjustierung der Variable „diastolischer Blutdruck des Jugendlichen oberhalb des Medians (> 70 mmHg)“

In Tabelle 10 sind die uni- bzw. multivariaten Chancen eines ICSI-Jugendlichen aufgeführt, einen diastolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 70 mmHg) im Vergleich zu einem spontan konzipierten Jugendlichen zu haben. Analog zu den Analysen zum systolischen Blutdruck, lag die nicht adjustierte Chance nahe 1 und die adjustierten Chancen – unter schrittweiser Hinzunahme der Confounder – unterhalb davon (Odds Ratio in Multivariate Analyse Block III = 0,879; p=0,576). Auch hier war der ICSI-Effekt in allen Analysen statistisch nicht signifikant.

Tabelle 10: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen diastolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 70 mmHg) zu haben

	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block I (Faktoren der Jugendlichen ¹)			Multivariate Analyse Block II (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ²)			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
ICSI vs. SC	0,959	0,675 - 1,362		0,883	0,600 - 1,300	0,530	0,831	0,556 - 1,243	0,367	0,879	0,560 - 1,380	0,576

¹: weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; BMI; orale Kontrazeption („Pille“); Sport ≥ 2 x / Woche
²: Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht; Mutter hat in Schwangerschaft Alkohol getrunken; hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom);
³: Alter der Mutter; Alters des Vaters; systolischer Blutdruck der Mutter; diastolischer Blutdruck der Mutter; Mutter leidet an Hypertonus; Vater leidet an Hypertonus; Mutter hat Abitur

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte

In Tabelle 11 sind all jene Adjustierungsparameter aufgelistet, die in Block III der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf den diastolischen Blutdruck hatten. So stieg die Chance einen diastolischen Blutdruck oberhalb des Medians zu haben mit mindestens zweimal pro Woche sportlicher Betätigung, einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung der Mutter sowie dem diastolischen Blutdruck der Mutter.

	OR	95%-CI	p-Wert
≥ 2 x / Woche Sport	2,118	1,281 - 3,502	0,003
Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom)	3,178	1,140 - 8,864	0,027
Diastole der Mutter (mmHg)	1,040	1,011 - 1,071	0,007
OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall			

In einer nach Geschlecht getrennten Subgruppenanalyse lag die rohe bzw. voll adjustierte Chance der weiblichen ICSI-Jugendlichen im Vergleich zu den weiblichen Jugendlichen der Kontrollgruppe einen diastolischen Blutdruck oberhalb des Medians (> 70 mmHg) zu haben, knapp oberhalb 1,2. In beiden Fällen war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die männlichen ICSI-Probanden hatten in der univariaten als auch in den multivariaten Analysen eine niedrigere Chance, die unter Berücksichtigung einiger (Block II; Werte in Tabelle Z nicht dargestellt) bzw. aller Adjustierungsvariablen statistisch signifikant war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
weibliche ICSI Jugendliche vs. weibliche SC-Jugendliche	1,255	0,763 - 2,064		1,271	0,640 - 2,527	0,493
männliche ICSI Jugendliche vs. männliche SC-Jugendliche	0,728	0,442 - 1,200		0,491	0,253 - 0,951	0,035
¹ : weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; BMI; orale Kontrazeption („Pille“); Sport ≥ 2 x / Woche ² : Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht; Mutter hat in Schwangerschaft Alkohol getrunken; hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom); ³ : Alter der Mutter; Alters des Vaters; systolischer Blutdruck der Mutter; diastolischer Blutdruck der Mutter; Mutter leidet an Hypertonus; Vater leidet an Hypertonus; Mutter hat Abitur						
OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte						

3.6.3 Adjustierung der Variable „BMI des Jugendlichen oberhalb des Medians (>20,76 kg/m²)“

In Tabelle 13 sind die uni- bzw. multivariaten Chancen eines ICSI-Jugendlichen aufgeführt, im Vergleich zu einem spontan konzipierten Jugendlichen einen BMI oberhalb des Medians (> 20,76 kg/m²) zu haben. In der univariaten Analyse lag die Chance statistisch nicht signifikant bei 1,349. In Block I der multivariaten Analyse stieg es statistisch-signifikant auf 1,465 (p = 0,049); in Block II auf 1,552 (p = 0,029). Unter Berücksichtigung aller Adjustierungsvariablen in Block III hingegen, sank das Risiko auf statistisch nicht signifikante 1,103 (p = 0,674).

Tabelle 13: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen BMI oberhalb des Medians (> 20,76 kg/m ²) zu haben												
	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block I (Faktoren der Jugendlichen ¹)			Multivariate Analyse Block II (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ²)			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
ICSI vs. SC	1,349	0,960 - 1,894		1,465	1,002 - 2,143	0,049	1,552	1,046 - 2,301	0,029	1,103	0,698 - 1,743	0,674

¹: weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; Sport ≥ 2 x / Woche; Tannerstadium 4-5 (Pubesbehaarung)
²: Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht
³: Alter der Mutter; Alter des Vaters; BMI Mutter; BMI Vater; Mutter hat Abitur

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte

In Tabelle 14 sind all jene Adjustierungsparameter aufgelistet, die in Block III der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf den BMI hatten. Die Chance der Jugendlichen einen BMI oberhalb des Medians zu haben, stieg mit fortgeschrittener Pubertätsentwicklung (Pubesbehaarung in Tanner-Stadium 4 oder 5), mit der Tatsache, dass die Mutter in der Schwangerschaft rauchte und mit dem BMI der Eltern.

Tabelle 14: Adjustierungsparameter, die in Block III der logistischen Regressionsanalyse einen statistisch-signifikanten Einfluss auf die Chance der Jugendlichen hatten, einen BMI oberhalb des Medians (> 20,76 kg/m ²) zu haben			
	OR	95%-CI	p-Wert
Pubesbehaarung (Tanner 4 oder 5)	2,418	1,288 - 4,538	0,006
Mutter rauchte in Schwangerschaft	4,811	1,481 - 15,630	0,009
BMI der Mutter	1,106	1,055 - 1,160	0,000
BMI des Vaters	1,135	1,069 - 1,205	0,000

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall

In einer nach Geschlecht getrennten Subgruppenanalyse lag die nicht adjustierte Chance weiblicher ICSI-Jugendlicher im Vergleich zu weiblichen Jugendlichen der Kontrollgruppe, einen BMI oberhalb des Medians (>20,76 kg/m²) zu haben, nahe 1. Unter Berücksichtigung aller Adjustierungsvariablen sank sie auf 0,745. Beide Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die männlichen ICSI-Jugendlichen hatten mit einer Odds Ratio von 1,716 eine statistisch signifikant höhere Chance als die männlichen Kontrolljungen, einen BMI oberhalb des Medians zu haben. Die Chance blieb

volladjustiert zwar über 1, war allerdings nicht mehr statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Darstellung des univariaten bzw. volladjustierten Risikos der weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen gegenüber ihrer jeweiligen Kontrollgruppe einen BMI oberhalb des Medians (> 20,76 kg/m²) zu haben						
	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
weibliche ICSI-Jugendliche vs. weibliche SC-Jugendliche	1,072	0,667 - 1,723		0,745	0,386 - 1,438	0,380
männliche ICSI Jugendliche vs. männliche SC-Jugendliche	1,716	1,049 - 2,807		1,518	0,782 - 2,948	0,218

¹: weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; Sport ≥ 2 x / Woche; Tannerstadium 4-5 (Pubesbehaarung)
²: Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht
³: Alter der Mutter; Alter des Vaters; BMI Mutter; BMI Vater; Mutter hat Abitur

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte

3.6.4 Adjustierung der Variable „der Jugendliche ist übergewichtig/adipös (BMI > 90. Perzentile)

In Tabelle 16 sind die uni- bzw. multivariaten Chancen eines ICSI-Jugendlichen aufgeführt, im Vergleich zu einem spontan konzipierten Jugendlichen an Übergewicht/Adipositas (BMI >90 Perzentile) zu leiden. Die nicht adjustierte Odds Ratio lag statistisch signifikant bei 2,617. Auch nach schrittweiser (Block I-III) Hinzunahme der Einflussgrößen blieb ICSI stets ein statistisch signifikanter Risikofaktor für Übergewicht (OR, Block III = 2,499; p = 0,042).

Tabelle 16: Darstellung der univariaten bzw. adjustierten Chancen der ICSI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe übergewichtig zu sein (BMI \geq 90 Perzentile)												
	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block I (Faktoren der Jugendlichen ¹)			Multivariate Analyse Block II (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ²)			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
ICSI vs. SC	2,617	1,397 - 4,905		3,130	1,542 - 6,352	0,002	3,665	1,765 - 7,609	<0,001	2,499	1,033 - 6,047	0,042

¹: weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; Sport ≥ 2 x / Woche; Tannerstadium 4-5 (Pubesbehaarung)
²: Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht
³: Alter der Mutter; Alter des Vaters; BMI Mutter; BMI Vater; Mutter hat Abitur

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte

In Tabelle 17 sind all jene Adjustierungsparameter aufgelistet, die in Block III der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss darauf hatten, ob der oder die Jugendliche übergewichtig/adipös war. Während Sport mindestens zweimal wöchentlich sowie eine Mutter mit Abitur die Chance, übergewichtig zu sein, senkte, stieg die Chance mit dem BMI der Eltern.

Tabelle 17: Adjustierungsparameter, die in Block III der logistischen Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Chance der Jugendlichen hatten übergewichtig (BMI \geq 90. Perzentile) zu sein			
	OR	95%-CI	p-Wert
$\geq 2 \times$ / Woche Sport	0,396	0,175 - 0,895	0,026
BMI der Mutter	1,132	1,069 - 1,198	<0,001
BMI des Vaters	1,114	1,040 - 1,194	0,002
Mutter hat Abitur	0,289	0,113 - 0,737	0,009

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall

In einer nach Geschlecht getrennten Subgruppenanalyse hatten weibliche sowie männliche ICSI-Nachkommen eine sowohl roh als auch voll adjustiert höhere Chance als ihre jeweilige Kontrollgruppe, übergewichtig/adipös (BMI \geq 90. Perzentile) zu sein. Bei den weiblichen ICSI-Jugendlichen stieg die Chance nach Volladjustierung im Vergleich zur univariaten Analyse; bei den männlichen ICSI-Jugendlichen sank die Chance. Statistisch signifikant war allerdings nur der nicht adjustierte Unterschied zwischen den männlichen Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Darstellung des univariaten bzw. volladjustierten Chancen der weiblichen bzw. männlichen ICSI-Jugendlichen gegenüber ihrer jeweiligen Kontrollgruppe übergewichtig (BMI \geq 90. Perzentile) zu sein						
	univariate Analyse			Multivariate Analyse Block III (Faktoren der Jugendlichen ¹ ; intrauterine und perinatale Faktoren ² ; elterliche Faktoren ³)		
	OR	95%-CI	p-Wert	OR	95%-CI	p-Wert
weibliche ICSI-Jugendliche vs. weibliche SC-Jugendliche	2,833	0,981 - 8,176		3,450	0,771 - 15,426	0,105
männliche ICSI-Jugendliche vs. männliche SC-Jugendliche	2,511	1,144 - 5,514		1,765	0,520 - 5,994	0,363

¹: weibliches Geschlecht; ICSI; Alter; Sport $\geq 2 \times$ / Woche; Tannerstadium 4-5 (Pubesbehaarung)
²: Frühchen (< 37. SSW); Geburtsgewicht; Mutter hat in Schwangerschaft geraucht
³: Alter der Mutter; Alter des Vaters; BMI Mutter; BMI Vater; Mutter hat Abitur

OR = Odds Ratio; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall; SC = spontan Konzipierte

4 Diskussion

4.1 Unterschiede in Basisvariablen und Risikofaktoren zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe

Die ICSI- und Kontrollgruppe der Jugendlichen ähnelten sich weitgehend in ihren Charakteristika (z. B. Alter, Pubertätsentwicklung, Alkohol-/Zigarettenkonsum und Häufigkeit von Sport/Woche, Nettoeinkommen der Familie). Hinsichtlich einiger Elterncharakteristika (Schulbildung der Mutter, Übergewicht/Adipositas, steigendes Lebensalter, Bluthochdruck) und des Verlaufs von Schwangerschaft und Geburt (Schwangerschaftskomplikationen, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit) unterschieden sich die Gruppen jedoch. Viele dieser Basisvariablen oder Risikofaktoren sind mit eingeschränkter Fruchtbarkeit assoziiert bzw. werden gehäuft nach einer ICSI/IVF beobachtet, sodass einige der Unterschiede zwischen den Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe bei univariater Betrachtung zu erwarten oder zumindest plausibel waren. In multivariaten Analysen konnten die Einflüsse dieser Unterschiede auf den Blutdruck und das Körpergewicht bzw. die Körperfettverteilung der Jugendlichen berücksichtigt werden.

4.1.1 Soziökonomische und elterliche Faktoren

Die ICSI-Gruppe stellt ein selektives Kollektiv mit hohem soziökonomischem Status dar (z. B. Schulbildung der Mutter; Nettoeinkommen der Familie). Eine entsprechende Kontrollgruppe konnte weitestgehend rekrutiert werden. So ist die mütterliche Schulbildung in der ICSI- als auch in der Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit höher als im Bundesdurchschnitt (Deutsches Institut für Internationale Pädagogische Forschung 2012). Allerdings unterschied sich die Schulbildung zwischen den Gruppen statistisch signifikant, sodass die Mütter der ICSI-Gruppe z. B. häufiger einen Realschulabschluss und die Mütter der Kontrollgruppe häufiger Abitur hatten. Das Nettoeinkommen der Familien hingegen unterschied sich zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant. In den Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit wurde der sozioökonomische Status der Familie durch das Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von Abitur der Mutter als unabhängige Variable repräsentiert. Die Analysen ergaben, dass die Chance der Jugendlichen, übergewichtig oder adipös zu sein, statistisch signifikant sank, wenn die Mutter Abitur hatte. Das Ergebnis passt zu einer Arbeit, die den Zusammenhang zwischen soziökonomischen Faktoren und der Verbreitung von Adipositas in Deutschland untersuchte (Kuntz und Lampert 2010) und eine Zunahme des Risikos für Adipositas mit Abnahme der Schulbildung (bzw. dem Nettoeinkommen) beschrieb.

Die ICSI-Mütter und -Väter hatten einen statistisch signifikant höheren BMI als die Eltern der Kontrollgruppe. Übergewicht und Adipositas schränken die Fruchtbarkeit von Männern (Campbell und McPherson 2019), als auch von Frauen (Talmor und Dunphy 2015) ein. Eine kürzlich erschienene prospektive Studie mit 402 ICSI-Paaren (Setti et al. 2019) bestätigte, dass niedrige

anthropometrische Werte (BMI, Hüft-, Taillenumfang) einen protektiven Effekt auf die Fruchtbarkeit von Frauen und Männern haben. Die BMI-Differenz zwischen den Vätern der ICSI- und Kontrollgruppe war größer als zwischen den Gruppen der Mütter. Der BMI der Eltern konnte in den multivariaten Analysen die BMI-Unterschiede zwischen den weiblichen bzw. männlichen Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe weitestgehend erklären.

Die ICSI-Mütter waren circa zwei Jahre älter, die ICSI-Väter circa drei Jahre älter als die Mütter bzw. Väter der Kontrollgruppe. Ein zu großer Unterschied im Alter der Eltern zwischen ICSI- und Kontrollgruppe sollte durch die Rekrutierung entsprechender Paare in der Kontrollgruppe eigentlich vermieden werden. Dies ließ sich jedoch nicht vollständig realisieren, sodass auch jüngere Eltern in der Kontrollgruppe berücksichtigt wurden. Da bei beiden Geschlechtern die Fruchtbarkeit mit zunehmendem Alter sinkt, sind die Eltern von ART-Kindern durchschnittlich älter als Mütter und Väter von spontan gezeugten Nachkommen. So müssen Frauen ab einem Alter von circa 32 Jahren mit einer signifikanten Abnahme ihrer Fruchtbarkeit rechnen (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee 2014), Männer ab einem Alter von circa 40 Jahren (Belloc et al. 2014). Zusätzlich verschärft sich die Situation bei ungewollt kinderlosen Paaren, durch den Jahre in Anspruch nehmenden Zeitraum vom Beginn frustrierender Versuche einer spontanen Zeugung bis zur Geburt eines Kindes nach künstlicher Befruchtung. Darüber hinaus steigt mit dem Alter der Mutter bzw. des Vaters – jeweils unabhängig voneinander – das Risiko von Schwangerschafts- und perinatalen Komplikationen wie beispielsweise für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, Kaiserschnitt und Gestationsdiabetes (Kenny et al. 2013; Khandwala et al. 2018). Diese Komplikationen wiederum sind mit erhöhtem kardiometabolischem Risiko bei den Nachkommen assoziiert (siehe 4.1.2.). Des Weiteren wird vermutet, dass sich mit zunehmendem Alter der Mutter bzw. des Vaters die Wahrscheinlichkeit bei den Nachkommen erhöht, bestimmte Erkrankungen wie beispielsweise Autismus, Schizophrenie, Diabetes Typ 1 und maligne Erkrankungen zu entwickeln (Nassar und Usta 2009; Belloc et al. 2014). Ferner erhöht ein fortgeschrittenes, maternales Alter möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko der Nachkommen (Cooke und Davidge 2019). Trotz der vermeintlichen Risiken hatte in der vorliegenden Arbeit das Alter der Eltern in den multivariaten Analysen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Blutdruck oder den BMI in der Gesamtgruppe der Jugendlichen.

Im Vergleich mit den Eltern der Kontrollgruppe ergab die Befragung ein statistisch signifikant häufigeres Vorliegen einiger Erkrankungen bei den ICSI-Eltern (Väter: Bluthochdruck, urologische Erkrankungen; Mütter: polyzystisches Ovarsyndrom [PCOS], Schilddrüsenerkrankungen). Da diese alle mit verminderter Fruchtbarkeit assoziiert sind (Pasquali et al. 2006; Hirschberg 2009; Krassas et al. 2010; Mansourian 2013; Aiceles und da Fonte Ramos 2016; Shiraishi und Matsuyama 2018; Kasman et al. 2019; Cazzaniga et al. 2020), überraschen die Ergebnisse nicht.

4.1.2 Schwangerschaft und Geburt

Die ICSI-Jugendlichen waren statistisch signifikant häufiger als die Jugendlichen der Kontrollgruppe frühgeboren und hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht. Insgesamt waren Schwangerschaftskomplikationen sowie Geburten durch Kaiserschnitt in der ICSI-Gruppe statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. All dies sind bekannte Folgen nach einer IVF/ICSI (Katalinic et al. 2004b; Berntsen et al. 2019). Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht sind mit kardiometabolischen Langzeitfolgen assoziiert (Barker 2007; Wang et al. 2014; Mohseni et al. 2020). Ein Review von 2018, das den Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und kardiovaskulären sowie renalen Langzeit-Folgen untersuchte, fasste zusammen, dass Frühgeburtlichkeit zu erhöhten Blutdruckwerten im jungen Erwachsenenalter führe, die wiederum das Risiko erhöhten, im weiteren Verlauf einen manifesten Hypertonus oder andere kardiovaskuläre und renale Komplikationen zu entwickeln. Insbesondere wenn die Frühgeburt infolge schwangerschaftsinduzierter Hypertonie oder Präeklampsie auftrat, stieg das Risiko erhöhter Blutdruckwerte (Chehade et al. 2018). Eine Meta-Analyse (Markopoulou et al. 2019) mit 43 Studien verglich ebenfalls die kardio-metabolische Gesundheit junger Erwachsener die früh geboren wurden mit denen, die reif geboren wurden. Die Analysen ergaben, dass die Frühgeburtlichkeit stark mit höheren Blutdruckwerten, höherem Körperfett-Anteil und weiteren kardio-metabolischen Risikofaktoren im jungen Erwachsenenalter assoziiert ist. Eine weitere Meta-Analyse (Ou-Yang et al. 2020) mit 19 Studien ergab, dass Frühgeburtlichkeit das Risiko für die Entwicklung von Adipositas im Kindesalter erhöht. In der vorliegenden Arbeit hatten Frühgeburtlichkeit bzw. niedriges Geburtsgewicht in den Regressionsanalysen weder auf den BMI noch auf den Blutdruck der Jugendlichen einen statistisch-signifikanten Einfluss.

Die Mütter der Kontrollgruppe tranken statistisch signifikant häufiger als die ICSI-Mütter Alkohol in der Schwangerschaft. Die meisten (15 von 22) taten dies ausschließlich innerhalb der ersten drei Schwangerschaftsmonate, also in einem Zeitraum, in dem sie möglicherweise noch nicht von der Schwangerschaft wussten. Daher ist der Alkoholkonsum nicht als Hinweis auf einen grundsätzlich fahrlässigeren Umgang der Kontroll-Mütter mit ihren Kindern im Vergleich zu dem der ICSI-Mütter zu deuten. Darüber hinaus steht Alkoholkonsum in der Schwangerschaft in Verdacht, negative kardiovaskuläre Folgen beim Nachwuchs zu verursachen (Morley et al. 2010). Der Alkoholkonsum der Mütter in der Schwangerschaft hatte in den Regressionsanalysen allerdings keinen statistisch signifikanten Einfluss auf BMI und Blutdruck der Jugendlichen.

4.2 Die gemeinsame Betrachtung der gesundheitlichen Auswirkungen von IVF und ICSI

Wie in der Einleitung beschrieben, finden bei der ICSI umfangreichere Manipulationen an Eizelle und Spermium statt als bei der IVF. Die Indikationen beider Verfahren überlappen sich zwar, unterscheiden sich dennoch: Damals wie heute wird bei männlicher Subfertilität die ICSI bevorzugt,

bei weiblicher Subfertilität die IVF. Folglich ist die Fruchtbarkeit der Frau bei der ICSI im Vergleich zur IVF weniger häufig beeinträchtigt; bei den Männern ist es umgekehrt (Vergleichsdaten aus Deutschland: (Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.) 2020; Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.)). Die Vermutung ist naheliegend, dass sich aufgrund der genannten Unterschiede in Indikation und Procedere die IVF und ICSI auch in ihren potenziellen gesundheitlichen Auswirkungen auf den Nachwuchs unterscheiden. In einem systematischen Review mit Metaanalyse von 2013 (Pinborg et al. 2013) wurde der Frage nach den Ursachen negativer perinataler Folgen auf den Nachwuchs nach ART nachgegangen. Eine Metaanalyse mit fünf Studien ergab ein etwas geringeres Frühgeburts-Risiko unter ICSI-Einlingen im Vergleich zu IVF-Einlingen (AOR: 0,80; 95 % KI: 0,069 - 0,93). Allerdings war dieses Ergebnis nur in zwei der fünf Studien statistisch signifikant. Weitere Studien – von denen allerdings hinsichtlich des Kriteriums Geburtsgewicht nur eine statistisch signifikant war – zeigten in der Mehrheit ein geringeres Risiko für niedriges Geburtsgewicht sowohl beim ICSI- als auch beim IVF-Nachwuchs. Die Autoren erwähnten eine Arbeit (Wang et al. 2005), in der das Risiko von Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht bei bestehender mütterlicher Subfertilität höher als bei väterlicher war. Die Autoren des Reviews schlussfolgerten, dass die eingeschränkte mütterliche Fruchtbarkeit die Ursache für das scheinbar höhere perinatale Risiko nach IVF im Vergleich zu ICSI sein könnte. In einem systematischen Review von 2017 (Catford et al. 2017) verglichen die Autoren die Gesundheit von nach IVF geborenen Kindern mit der von nach ICSI geborenen. Sie fassten zusammen, dass die kognitive Entwicklung, das Wachstum und die körperliche Gesundheit zwischen IVF- und ICSI-Nachkommen vergleichbar seien. Sie merkten allerdings an, dass es insgesamt nur wenig Studien zum Thema gebe und sich diese auf die Kindheit beschränkten. Daher sei weitere Forschung – insbesondere an Jugendlichen und Erwachsenen – nötig, ehe konkrete Schlussfolgerungen hinsichtlich potenziell unterschiedlicher gesundheitlicher Langzeitfolgen zwischen IVF und ICSI gezogen werden können. Aufgrund der geringen Anzahl von Studien, die das gesundheitliche Risiko separat nach IVF oder ICSI betrachten, werden in systematischen Reviews oder Metaanalysen häufig beide Techniken als ART-Verfahren zusammengefasst und kombiniert analysiert. Angesichts dieser Datenlage wurden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht allein mit „reinen“ ICSI-Studien verglichen, sondern auch mit der Literatur, die gesundheitliche Folgen nach IVF, beziehungsweise nach IVF und ICSI zusammengefasst betrachtete.

4.3 Stärken der Studie

Eine Stärke der Studie ist die mit 269 Teilnehmern und Teilnehmerinnen in der ICSI- und 268 in der Kontrollgruppe relativ große Kohorte. Hinsichtlich der Untersuchung von Blutdruck und anthropometrischen Größen wie BMI und Taillenumfang bei adoleszenten ART-Nachkommen, gehört sie aktuell zu den größten Kohortenstudien weltweit (zum Vergleich: [(Ceelen et al. 2007; Ceelen et al. 2008; Belva et al. 2012; Halliday et al. 2019)]). Die genannten Werte wie z. B. Blutdruck und BMI und weitere in der vorliegenden Studie erhobene Parameter sind bei Kindern und Jugendlichen maßgeblich vom Alter abhängig. Insofern stellt das praktisch gleiche

Durchschnittsalter der ICSI- und Kontrollgruppe bei jeweils geringer Standardabweichung einen weiteren Vorteil gegenüber vergleichbaren Arbeiten dar (Ceelen et al. 2007; Ceelen et al. 2008; Guo et al. 2017; Meister et al. 2018). Eine zusätzliche Stärke ist, dass wesentliche Parameter der Eltern wie z. B. der BMI von Vater und Mutter, der Blutdruck der Mutter und andere Daten gemessen bzw. mittels Fragebogen erhoben wurden. So konnten die Effekte diverser elterlicher Einflussfaktoren auf bestimmte Variablen der Jugendlichen untersucht – und unter Berücksichtigung dessen – der ICSI-Effekt von einigen möglichen Störgrößen bereinigt werden. Insbesondere die Berücksichtigung des mütterlichen Blutdrucks in den multivariaten Analysen der vorliegenden Arbeit hebt sich als Alleinstellungsmerkmal von anderen Arbeiten zum Thema ab (Ceelen et al. 2008; Meister et al. 2018; Halliday et al. 2019).

4.4 Limitierungen der Studie

4.4.1 Auswahl der Kontrollgruppe

In der vorliegenden Arbeit war die spontane Zeugung und Geburt eines Einlings das Hauptkriterium für die Zuweisung einer Familie in die Kontrollgruppe. Mittels dieser Kontrollgruppe lassen sich Unterschiede zwischen ICSI- und spontan gezeugten Nachkommen gut detektieren, sodass diese Art der Rekrutierung häufig in Studien zum Thema genutzt wird (Belva et al. 2012; Meister et al. 2018; Halliday et al. 2019; Shiloh et al. 2019). Aufgrund vieler möglicher Einflussgrößen bereitet es Schwierigkeiten, die erhöhten gesundheitlichen Risiken, die bei ART-Nachkommen im Vergleich zu spontan Konzipierten beobachtet wurden, einer konkreten Ursache zuzuschreiben. Das Hauptaugenmerk liegt meist auf der Frage, ob die eingeschränkte Fruchtbarkeit des Paares oder die Methode IVF/ICSI per se ursächlich für beobachtete Unterschiede (z. B. hinsichtlich des Geburtsgewichts oder der Häufigkeiten von Fehlbildungen und Krankheiten) zwischen IVF/ICSI und spontaner Konzeption sei. Ein kürzlich erschienenenes Review (Berntsen et al. 2019) beschäftigte sich daher unter anderem mit der Frage nach der bestgeeignetsten Kontrollgruppe für ART-Kohorten. Die Autoren verglichen Studien, die als Kontrollgruppe entweder spontan gezeugte Einlinge von subfertilen Paaren (z. B. TTP > 1 Jahr) nutzten oder Geschwisterstudien mit einem nach ART und einem spontan gezeugten Kind. Sie kamen zu dem Schluss, dass spontan gezeugte Einlinge von subfertilen Paaren vorteilhaft seien, da die elterliche eingeschränkte Fruchtbarkeit sowohl die ART- als auch die Kontrollgruppe gleichermaßen betraf und beobachtete Unterschiede zwischen den Gruppen daher eher dem ART-Verfahren zugerechnet werden könnten. Die andere vielversprechende Kontrollgruppe stellen spontan gezeugte Geschwister von ART-Nachkommen dar. Dort bilden die ART-Mütter ihre eigene Kontrollgruppe, wodurch die dadurch gegebene Beständigkeit von sozioökonomischen und biologischen Faktoren eine Reduktion der Anzahl weiterer Confounder zur Folge hat. Kritisiert daran wird allerdings, dass Lebensstiländerungen der Mütter zwischen den Geburten schwer zu messen wären, aber zu einem unterschiedlichen Outcome der Geschwister beitragen können. Darüber hinaus ist es deutlich aufwändiger, eine Kontrollgruppe, die die genannten Kriterien erfüllen würde, in ausreichender Größe zu generieren; beispielsweise

gibt es in Deutschland keine öffentlichen Informationen oder Meldepflichten über bzw. für durch subfertile Paare spontan gezeugte Kinder. So stellt die in der vorliegenden Arbeit verwendete Kontrollgruppe zwar keine ideale Auswahl dar, um beobachtete Unterschiede zwischen der ICSI- und der Kontrollgruppe dem ICSI-Verfahren oder der elterlichen Subfertilität zuzuweisen; allerdings ermöglichte die Berücksichtigung diverser elterlicher Faktoren in den multivariaten Analysen den mütterlichen und väterlichen Einfluss auf jene Unterschiede zu untersuchen.

4.4.2 Response Bias

Von den ursprünglich angeschriebenen ICSI-Familien, die Teil der ersten und/oder der zweiten follow-up Studie waren, nahmen knapp 22 % an der ärztlichen Untersuchung der dritten follow-up Studie teil. Für die Kontrollgruppe wurde eine neue Kohorte erstellt, die nicht aus einer der vorigen follow-up Studien rekrutiert wurde. Von den angeschriebenen Familien für die Kontrollgruppe nahmen knapp 7 % an der ärztlichen Untersuchung der dritten follow-up Studie teil. Aufgrund des großen Umfangs der Studie, war die Teilnahme relativ aufwändig (Arztbesuch mit körperlicher Untersuchung und Nüchtern-Blutentnahme; Beantwortung eines umfangreichen Fragebogens etc.), sodass mit einer niedrigen Teilnahmebereitschaft zu rechnen war. ICSI-Familien, die von bestimmten Krankheiten betroffen sind, hätten ein vermutlich größeres Interesse an der Studienteilnahme als nicht-erkrankte Familien. Dieser Fall hätte eine Verzerrung der Ergebnisse mit einer Überschätzung des ICSI-Effekts zur Folge. Analog dazu hätte eine geringere Teilnahmebereitschaft von gesunden Familien gegenüber kranken Familien in der Kontrollgruppe eine Unterschätzung des ICSI-Effekts zur Folge. Ob ein relevanter Response-Bias in der Studie vorliegt, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Es gilt zu bedenken, dass die ICSI- Gruppe ein selektioniertes Kollektiv darstellt, z. B. mit hohem sozioökonomischem Status. Die Kontrollgruppe scheint zwar bevölkerungsbezogen selektioniert zu sein, ist aber mit der ICSI-Gruppe in den wesentlichen demographischen und sozioökonomischen Variablen gut vergleichbar. Insofern dürfte kein wesentlicher Response Bias vorliegen.

4.4.3 Recall Bias

Einige Daten wurden retrospektiv erhoben (z. B. Fragen zu Schwangerschaft und Geburt), was fehlerhafte Angaben durch ein lückenhaftes Erinnern begünstigt; der Zeitraum vom Versuch einer Schwangerschaft bis zur Geburt des Kindes wird von ICSI-Müttern wohl häufiger als emotional intensiv oder belastend wahrgenommen als von Müttern, die ohne große Schwierigkeiten ein spontan gezeugtes Kind auf die Welt bringen. So wäre denkbar, dass sich die ICSI-Mütter detaillierter, bzw. als Folge psychischer Verdrängung weniger detailliert als die Kontroll-Mütter an diese Zeit erinnern. Dies könnte zur Folge haben, dass beispielsweise Schwangerschaftskomplikationen von der einen Gruppe besser bzw. schlechter als von der anderen erinnert werden. Tatsächlich gaben in der vorliegenden Arbeit die ICSI-Mütter häufiger als die Kontroll-Mütter an, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (wie z. B. Blutungen, vorzeitige Wehentätigkeit) erlitten zu haben. Allerdings sind IVF/ICSI anerkannte Risikofaktoren für genannte

Komplikationen, sodass auch hier – wenn überhaupt – von einem wenig relevanten Bias auszugehen ist.

4.4.4 Diagnostic Suspicion Bias (Observer Bias)

Um eine Repräsentativität der Ergebnisse für Deutschland zu erhalten, wurden die Studienteilnehmer/-innen aus verschiedenen Regionen der Bundesrepublik rekrutiert. Die Vorgabe (weniger) Untersucher/-innen im Gesamtbundesgebiet hätte einen großen logistischen Aufwand für die teilnehmenden Familien bedeutet. Um die Bedingungen der Teilnahme zu erleichtern und damit die Probandenzahl zu erhöhen, durften die Teilnehmer/-innen daher „ihre/-n“ Arzt/-in frei wählen. Folglich wurden die Untersuchungen der Jugendlichen und deren Mütter von vielen verschiedenen Untersucher/-innen durchgeführt, was grundsätzlich als nachteilig zu bewerten ist. Die untersuchenden Ärzte/-innen waren nicht verblindet. So ist es denkbar, dass sie – sofern sie von den Familien über den Konzeptionsmodus informiert wurden und sie ICSI als Risikofaktor für bestimmte Erkrankungen vermuteten – bei der Untersuchung von ICSI-Jugendlichen sorgfältiger als bei spontan gezeugten Jugendlichen der Kontrollgruppe vorgehen, was eine Überschätzung des ICSI-Effekts zufolge hätte. Ein Großteil der im Rahmen der ärztlichen Untersuchung erhobenen Daten ließen nur wenig diagnostischen Spielraum der Untersucher/-innen zu (z. B. geschlossene Fragen an die Jugendlichen; weitestgehend objektive Messungen wie Blutdruck, Gewicht, Größe) oder wenn doch (z. B. Befunde der körperlichen Untersuchung), ergaben sie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe, sodass von keinem relevanten Bias dieser Art auszugehen ist.

4.4.5 Blutdruckmessung

Die Untersucher/-innen wurden gebeten, eine Blutdruckmessung bei den Jugendlichen und ihren Müttern durchzuführen; konkrete Anweisungen dazu gab es nicht. Die Einzel-Blutdruckmessung ist zwar ärztliche Routine, setzt für valide Ergebnisse aber ein paar Dinge voraus (z. B. das Anlegen der Manschette auf Herzhöhe, einige Minuten körperliche Ruhe vor der Messung). Ob dies regelhaft berücksichtigt wurde, ist nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus war eine weitere Standardisierung nicht realisierbar; so war die Auswahl der Messmethode bzw. des Messgeräts (elektrisch/osszillometrisch oder auskultatorisch mittels eines Stethoskops) dem/der Untersucher/-in überlassen. Auch die in der Studie angewandte Methode zur Blutdruckmessung selbst (nicht-invasive Einzelmessung) birgt Risiken, die in der Interpretation der erhobenen Werte berücksichtigt werden müssen. Die Stärken der nicht-invasiven Einzelmessung liegen in ihrer schnellen und einfachen Durchführbarkeit und dem unmittelbaren Erhalt des Messergebnisses. Nachteil dieser Methode ist, dass sie nur eine Momentaufnahme darstellt, die zudem störanfällig ist. So können beispielsweise Genussmittel wie Koffein, körperlicher oder emotionaler Stress die Blutdruckwerte kurzfristig erhöhen; ein bekanntes Beispiel ist der Weißkitteleffekt, der die Messung höherer Werte durch medizinisches Personal im Vergleich zur Selbstmessung beschreibt. In einem systematischen Review mit Meta-Analyse (Sun et al. 2017) wurde der Frage nachgegangen, ob zur Definition einer

pädiatrischen Hypertonie je eine Blutdruckmessungen an drei Terminen notwendig sei. Dazu wurden 21 Studien mit insgesamt 179 561 Teilnehmern analysiert. Das Ergebnis war eindeutig: die Prävalenz erhöhter Blutdruckwerte nahm von der ersten bis zur dritten Untersuchung von 12,1 % über 5,6 % bis 2,7 % ab. Um falsch-positive Diagnosen zu vermeiden und um die Prävalenz von hochnormalen Blutdruckwerten und Hypertonien im Kindes- und Jugendalter insgesamt nicht zu überschätzen, empfahlen die Autoren des Reviews, bei auffällig hohen Blutdruckwerten die Messungen an zwei weiteren Terminen zu wiederholen. Dieses Vorgehen wird auch in aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien empfohlen (Lurbe et al. 2016; Flynn et al. 2017). Folglich lassen sich mit einer nicht-invasiven Einzelmessung des Blutdrucks auffällige Werte zwar detektieren; zur weiteren Abklärung und ggf. Diagnose eines hochnormalen Blutdrucks oder eines arteriellen Hypertonus bedarf es aber weiterer Einzelmessungen oder der 24-Stunden-Messung (ambulantes Blutdruck-Monitoring, ABDM) (Lurbe et al. 2016; Flynn et al. 2017; Williams et al. 2018). Das ABDM ist wenig störanfällig (z.B. kein Weißkitteleffekt) und liefert validere Ergebnisse als die Blutdruck-Einzelmessung. Im Gegenzug dazu ist die Durchführung und Auswertung des ABDM deutlich aufwändiger, weshalb sie in der vorliegenden Studie – trotz ihrer höheren Aussagekraft im Vergleich zur Einzelmessung – nicht angewandt wurde. In der vorliegenden Arbeit betreffen mögliche Messfehler in der Blutdruck-Einzelmessung (z. B. falsch-hohe Werte durch den „Weißkitteleffekt“) die ICSI- und Kontrollgruppe gleichermaßen. Eine solch nicht-differentielle Fehlklassifikation hätte – wenn überhaupt – eine Unterschätzung des ICSI-Effekts hinsichtlich des Blutdrucks der Jugendlichen zur Folge.

4.5 Blutdruckwerte der Jugendlichen

4.5.1 Der Blutdruck der ICSI-Jugendliche im Vergleich zur Kontrollgruppe

In der vorliegenden Arbeit fanden sich hinsichtlich der Blutdruckmittelwerte zwischen den ICSI- und Kontrolljünglingen weder klinisch relevante noch statistisch signifikante Unterschiede. Auch nach Risikofaktoren adjustiert ergab sich für die ICSI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe keine statistisch signifikant höhere Chance, einen systolischen oder diastolischen Blutdruckwert oberhalb des Medians zu haben.

In einem systematischen Review mit Metaanalyse (Guo et al. 2017) wurden kardiovaskuläre und metabolische Eigenschaften von ART-Nachkommen mit denen von spontan Konzipierten verglichen. Die Autoren fanden beim ART-Nachwuchs gering erhöhte – gerade noch statistisch signifikant – Blutdruckwerte (mittlere gewichtete Differenz: systolisch: 1,88 mmHg [KI, 0,27 - 3,49]; diastolisch: 1,51 mmHg [KI, 0,33 - 2,70]). Vier von zehn in dieser Metaanalyse berücksichtigten Studien stellten statistisch signifikant höhere Blutdruckwerte in der ART-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. Die übrigen sechs fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied und waren mehrheitlich sogar ohne tendenziellen Unterschied bzw. mit tendenziell niedrigeren Werten in der ART-Gruppe. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse sowie einem Mangel an Informationen über wichtige Einflussgrößen, betonten die Autoren, dass das in der Metaanalyse festgestellte Risiko

der ART-Nachkommen, einen höheren Blutdruck als spontan Konzipierte zu haben, mit Vorsicht zu bewerten sei. Des Weiteren stellten sie in einer Subgruppenanalyse fest, dass die mittlere gewichtete Differenz systolischer und diastolischer Blutdruckwerte der zwischen 1990 und 1999 geborenen ART-Nachkommen und der Kontrollgruppe größer war als die Differenz der zwischen 2000 und 2009 geborenen. Die Tendenz kehrte sich bei den nach 1999 Geborenen sogar um, sodass die ART-Nachkommen einen niedrigeren systolischen bzw. diastolischen Blutdruck als die Kontrollgruppe hatten; allerdings mit so geringen Unterschieden, dass sie klinisch nicht relevant und/oder statistisch nicht signifikant waren. Als Grund für die sich unterscheidenden Differenzen im Blutdruck zwischen vor bzw. nach 1999 geborener ART-Nachkommen und ihrer Kontrollgruppe, konnten die Autoren das niedrigere Probandenalter und den vermutlich höheren ICSI-Anteil in den Studien nach 1999, durch Meta-Regressionsanalysen ausschließen. Als mögliche Ursache für die praktisch nicht mehr vorhandene Differenz der Blutdruckwerte zwischen nach 1999 geborenen ART-Nachkommen und spontan Konzipierten vermuteten die Autoren Fortschritte in den IVF/ICSI-Verfahren. Sie berichteten, dass sich mit der Weiterentwicklung der ovariellen Stimulations-Protokolle und Kulturmedien sowie einer Abnahme der Anzahl transferierter Embryonen das perinatale Outcome in den letzten zwei Jahrzehnen verbesserte und die Fehlbildungsraten sanken; ein ähnlich positiver Effekt auf die Blutdruckwerte von ART-Nachkommen sei daher denkbar. Die ICSI-Jugendlichen der vorliegenden Arbeit wurden zwischen Juli 1998 und Dezember 2001 geboren. Es wäre also denkbar, dass die klinisch als auch statistisch nicht signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Blutdruckwerte zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit ein Resultat eben jener Weiterentwicklungen im ICSI-Verfahren sein könnten.

Eine kürzlich erschienene Studie (Meister et al. 2018) stellte ebenfalls höhere Blutdruckwerte bei ART-Jugendlichen im Vergleich zu spontan konzipierten Gleichaltrigen fest. In dieser Schweizer Studie untersuchten die Autoren 54 ART-Einlinge und 43 Kontrollprobanden im Alter von circa 16 Jahren auf vaskuläre Alterungserscheinungen und führten eine Langzeitblutdruckmessung (ABDM) durch. Im Vergleich zu spontan konzipierten Jugendlichen fanden sie bei ART-Nachkommen ein höheres Risiko für vorzeitige Gefäßalterung (veränderter Gefäßwandaufbau, endotheliale Dysfunktion, erhöhte Gefäßsteifigkeit), erhöhte Blutdruckwerte (systolisch: $119,8 \pm 9,1$ mmHg vs. $115,7 \pm 7,0$ mmHg, $p = 0,03$; diastolisch: $71,4 \pm 6,1$ mmHg vs. $69,1 \pm 4,2$ mmHg, $p = 0,02$) und arterielle Hypertonie (8 von 52 ART-Probanden vs. 1 von 43 Kontrollprobanden, $p = 0,041$). Bereits in der ersten follow-up Studie (Scherrer et al. 2012) fünf Jahre zuvor stellten die Autoren eine vorzeitige Gefäßalterung bei den circa 11 Jahre alten ART-Probanden fest; deren Blutdruckwerte waren damals allerdings noch vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe. Meister et al. schlussfolgerten in ihrer aktuellen Arbeit daher, dass die Manifestation einer arteriellen Hypertonie in der Adoleszenz ein erster klinischer Ausdruck einer seit der Kindheit bestehenden, aber bis dato klinisch unauffälligen, vorzeitigen Gefäßalterung sein könnte. Demnach wäre es denkbar, dass die in der vorliegenden Arbeit untersuchten ICSI-Jugendlichen trotz vergleichbarer Blutdruckwerte mit der Kontrollgruppe häufiger Anzeichen vorzeitiger Gefäßalterung aufweisen würden, wenn man sie entsprechend untersuchen würde. Dies wäre aber spekulativ. Zudem sprechen die gegensätzlichen Ergebnisse zwischen der vorliegenden Arbeit und der von Meister et al. (Meister et al. 2018) hinsichtlich der Blutdruckunterschiede zwischen ICSI- und Kontrolljugendlichen (bei

vergleichbarem Alter der Probanden beider Studien) gegen diese These. Des Weiteren wird die Arbeit von Meister et al. in Fachkreisen kontrovers diskutiert. Zum einen ist die Fallzahl klein und die Auswahl und Vergleichbarkeit von ART- und Kontrollkindern ist zu hinterfragen.

Zur Untersuchung, ob höhere Blutdruckwerte in ART-Nachkommen auf die elterliche Subfertilität oder auf die IVF/ICSI zurückzuführen sind, verglichen Kuiper et al. den Blutdruck von 149 neunjährigen Kindern subfertiler Paare (TTP > 1 Jahr) mit 277 gleichaltrigen Kindern fruchtbarer Paare (Kuiper D et al. 2019). 61 Kinder der subfertilen Paare wurden spontan und 88 durch IVF gezeugt. Der Blutdruck wurde 4-6-mal täglich von einem Gerät gemessen. Die Kinder subfertiler Paare hatten einen statistisch signifikant höheren Blutdruck als die Kinder der Kontrollgruppe (systolisch: $106,2 \pm 5,9$ mmHg vs. $104,4 \pm 8,1$ mmHg, $p = <0,05$; diastolisch: $65,4 \pm 6,1$ mmHg vs. $63,2 \pm 8,2$ mmHg, $p = <0,05$). Allerdings ergaben multivariate Analysen keine Assoziation zwischen einer IVF und der kardiometabolischen Gesundheit der Kinder. Die Autoren schlussfolgerten, dass die höheren Blutdruckwerte der Kinder eher auf die elterliche Subfertilität und nicht auf den Konzeptionsmodus zurückzuführen seien.

Erfreulicherweise werden noch weitere IVF- und ICSI-entlastende Studien publiziert. Eine kürzlich erschienene Kohortenstudie (Halliday et al. 2019) verglich die Gesundheit von 193 ART-Nachkommen mit 86 spontan konzipierten Gleichaltrigen im Alter von 22 bis 35 Jahren. Auch hier wurden wie bei Meister et al. die Probanden auf Anzeichen für vorzeitige Gefäßalterung (Intima-Media-Dicke der Karotiden, Pulswellengeschwindigkeit) und der Blutdruck (Messung am Arm und Aorta) untersucht. Dabei fanden sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der ART- und Kontrollgruppe (ART vs. spontan konzipiert: Systolischer Blutdruck [Arm]: weiblich: $119,8 \pm 10,8$ mmHg vs. $119,3 \pm 11,0$ mmHg; $p = 0,73$; männlich: $125,8 \pm 11,0$ mmHg vs. $126,4 \pm 7,8$ mmHg; $p = 0,23$. Diastolischer Blutdruck [Arm]: weiblich: $72,6 \pm 8,5$ mmHg vs. $72,5 \pm 7,9$ mmHg; $p = 0,96$; männlich: $72,5 \pm 7,6$ mmHg vs. $74,5 \pm 6,9$ mmHg; $p = 0,05$). Die Ergebnisse passen zu denen einer jüngst erschienenen retrospektiven Studie, die die Häufigkeiten diverser kardiovaskulärer Diagnosen – darunter arterielle Hypertonie – zwischen 2603 IVF- und 237 863 spontan konzipierten Einlingen im Alter von 0 bis 18 Jahren an einem israelischen Universitätsklinikum verglich (Shiloh et al. 2019). Hier konnten die Autoren weder für kardiovaskuläre Diagnosen im Allgemeinen noch für einen arteriellen Hypertonus im Speziellen ein höheres Risiko unter IVF-Nachkommen feststellen.

4.5.2 Auffällig hohe Blutdruckwerte der Jugendlichen

Überschreitet der Blutdruck einen bestimmten Schwellenwert gilt er je nach Höhe als hoch-normal bzw. hyperten (beides hier als „auffällig hoch“ zusammengefasst). Nach aktuellen Leitlinien wird ein Blutdruckwert im Kindes- und Jugendalter (abhängig von Geschlecht, Alter und Körpergröße) ab der 90. Perzentile als hoch-normaler Blutdruck und ab der 95. Perzentile als Hypertonus definiert (Lurbe et al. 2016; Flynn et al. 2017). Zusätzlich gilt in einer aktuellen europäischen Leitlinie ein Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg bei allen Jugendlichen ab 16 Jahren (geschlechts- und größenunabhängige) als zu hoch (Lurbe et al. 2016). Der Anteil der Jugendlichen der vorliegenden Arbeit, die nach Definition

dieser Leitlinie einen auffällig hohen Blutdruck hatten, unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe (8,3 % vs. 13,2 %; $p = 0,071$). Hingegen hatten in einer nach Geschlecht getrennten Subgruppenanalyse die männlichen Kontrolljugendlichen statistisch signifikant häufiger einen auffällig hohen Blutdruck als die männlichen ICSI-Jugendlichen (9,2 % vs. 20,3 %; $p = 0,012$). Ebenso war der Anteil auffällig hoher Blutdruckwerte unter den männlichen Probanden insgesamt höher als unter den weiblichen, was sich mit dem Befund einer amerikanischen Leitlinie deckt, die ebenfalls eine höhere Prävalenz von auffällig hohen Blutdruckwerten nach Einzelmessungen bei männlichen als bei weiblichen Kindern und Jugendlichen angab (15-19 % vs. 7-12 %) (Flynn et al. 2017).

Grundsätzlich ist die klinische Relevanz erhöhter Blutdruckwerte von Kindern und Jugendlichen nicht eindeutig, da aktuell nicht klar ist, ab welchen Blutdruckwerten ihr Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Erwachsenenalter steigt. Daher orientieren sich die Grenzen physio- und pathologischer Werte an den Perzentilen normalverteilter Blutdruckwerte gesunder Kinder und Jugendlicher und nicht – wie bei Erwachsenen – an einem klinischen Outcome.

Wie bereits ausführlich geschildert (siehe 4.4.5), müssen aufgrund der hohen Variabilität im Blutdruck (körperlicher-/ seelischer Stress, Genussmittel, Weißkittelfeffekt etc.), alle Blutdruckwerte (ob erhöht oder nicht) nach einmaliger Einzelmessung, sehr vorsichtig interpretiert werden. Demzufolge lassen sich in der vorliegenden Arbeit aus den auffällig hohen Blutdruckwerten der Jugendlichen die Diagnosen hoch-normaler Blutdruck oder Hypertonie nicht ableiten. Dass in der vorliegenden Arbeit die männlichen Jugendlichen der Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger einen auffällig hohen Blutdruck als die männlichen ICSI-Jugendlichen hatten, mag ein der hohen Variabilität im Blutdruck geschuldeter Zufall sein, der durch Mehrfachmessungen möglicherweise hätte aufgehoben werden können.

4.5.3 ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Chance der Jugendlichen, einen Blutdruck oberhalb des Medians zu haben

Während der ICSI-Effekt in den multivariaten Analysen nicht die Chance erhöhte, einen systolischen (1) oder diastolischen (2) Blutdruck oberhalb des Medians zu haben, fanden sich andere Einflussgrößen, die diese Chancen statistisch signifikant beeinflussten. So stieg die Chance von (1) bzw. (2) der Jugendlichen mit der Höhe des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks der Mutter, was angesichts einer erblichen Komponente im Zusammenhang mit der Entstehung von arterieller Hypertonie plausibel ist (Lurbe et al. 2016; Flynn et al. 2017). Des Weiteren stieg die Chance von (2) bei jenen Jugendlichen, deren Mütter an einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom) gelitten hatten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen eines systematischen Reviews (Jansen et al. 2019), das einen signifikanten Zusammenhang für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie insbesondere bei Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und ihren Nachkommen im Kindes- und

Jugendalter nachwies. Eine andere Studie beschrieb die Assoziation zwischen mütterlicher Präeklampsie und hohen Blutdruckwerten in adoleszenten Nachkommen (Lazdam et al. 2010).

Weiter ergaben die Analysen der vorliegenden Arbeit eine statistisch signifikante Assoziation zwischen (1) und steigendem Body-Mass-Index (BMI) der Jugendlichen. Das Auftreten mit dem BMI steigender bzw. sinkender Blutdruckwerte bei Erwachsenen ist bekannt (Drøyvold et al. 2005; Linderman et al. 2018), und auch im Kindes- und Jugendalter ist Übergewicht mit hohem Blutdruck assoziiert. Ein systematisches Review von (Kelishadi et al. 2015) verglich in 61 Studien den Zusammenhang zwischen Stammfettsucht (meist über Taillenumfang, Taillen-Körpergröße-Verhältnis oder Taillen-Hüft-Verhältnis definiert) und kardiometabolischen Faktoren bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Die meisten dieser Studien konnten eine Verbindung zwischen Stammfettsucht und erhöhtem Blutdruck feststellen. Passend zum oben beschriebenen Zusammenhang zwischen (1) und steigendem BMI der Jugendlichen in der vorliegenden Arbeit, war in den Studien des Reviews eine Stammfettsucht häufiger mit systolischer als mit diastolischer Hypertonie assoziiert. Die Autoren berichteten zudem, dass in einigen Studien der Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und hohem Blutdruck bei den männlichen Probanden stärker als bei den weiblichen ausgeprägt war. Auch in der vorliegenden Arbeit bestand in einer nach Geschlecht getrennten Subgruppenanalyse der Zusammenhang zwischen (1) und (2) und einem hohen BMI zwar bei beiden Geschlechtern; statistisch signifikant war er allerdings nur bei den männlichen Probanden.

Neben dem BMI gilt das Geschlecht als der stärkste den Blutdruck von Jugendlichen beeinflussende Faktor; dabei haben weibliche Jugendliche einen niedrigeren Blutdruck als männliche Gleichaltrige (Lurbe et al. 2016). Dazu passend hatten in der vorliegenden Arbeit die weiblichen gegenüber den männlichen Probanden eine geringere Chance von (1).

Die Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit ergaben weiterhin, dass sich die Chance von (1) und (2) bei jenen Jugendlichen statistisch signifikant erhöhte, die berichteten, mindestens zwei Mal die Woche Sport zu treiben. Vor dem Hintergrund kardio-vaskulär-prophylaktischer Effekte von regelmäßiger Bewegung klingt es zunächst nicht plausibel, dass Sport treibende Jugendliche höhere Ruhe-Blutdruckwerte hätten als Jugendliche, die sich weniger oft bewegen. Eine denkbare Ursache wäre, dass ein großer Anteil der an der vorliegenden Arbeit teilnehmenden übergewichtigen Jugendlichen Sport trieb, um Gewicht abzubauen. Übergewicht ist mit hohen Blutdruckwerten assoziiert (siehe oben). Hätte sich infolge regelmäßiger sportlicher Betätigung eine Gewichtsabnahme mit sukzessiver Blutdrucksenkung bei den Jugendlichen noch nicht eingestellt, wäre in so einem Fall das Gewicht der größere Einflussfaktor auf den Blutdruck als die Häufigkeit von Sport. Tatsächlich sind die Angaben in der Literatur hinsichtlich des Effektes von regelmäßiger körperlicher Aktivität auf den Ruhe-Blutdruck von Kindern und Jugendlichen nicht eindeutig. In einem systematischen Review von 2005, das die Effekte von körperlicher Aktivität auf die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahre zusammentrug (Strong et al. 2005), konnten die Autoren keinen klaren Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und einer Reduktion des Blutdrucks in normotensiven Minderjährigen feststellen. Lediglich bei Kindern und Jugendlichen, die an einer milden Hypertonie litten, vermochte körperliches Training (≥ 30 Minuten

an mindestens 3 Tagen pro Woche bei durchschnittlich 80 % der maximalen Herzfrequenz) den Blutdruck im Verlauf zu senken. Eine Metaanalyse von 2019 (Wijndaele et al. 2019) verglich die durch Messung der Beschleunigung von Körperbewegungen (Akzelerometrie) objektiv ermittelte körperliche Aktivität von 19 502 Probanden im Alter von 3 bis 18 Jahren mit deren Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko. Nur nach moderater bis starker regelmäßiger körperlicher Aktivität sanken im Verlauf die diastolischen und systolischen Blutdruckwerte statistisch signifikant. Eine leichte regelmäßige körperliche Aktivität senkte nur den diastolischen Wert im Verlauf; eine Reduzierung der körperlichen Inaktivität (ohne sportliche Betätigung) hingegen erhöhte ihn entgegen der Erwartungen. Ein weiteres aktuelles systematisches Review mit Metaanalyse von prospektiven- und Interventionsstudien (Skrede et al. 2019) berichtete ebenfalls vom inkonsistenten Zusammenhang zwischen moderater bis starker körperlicher Aktivität und der Entwicklung des Blutdrucks bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren.

4.6 Körperliche Entwicklung der Jugendlichen

4.6.1 Körpergröße der Jugendlichen

In der vorliegenden Arbeit wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der ICSI-Kohorte und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Körpergröße festgestellt. Dies deckt sich mit einem Großteil der Literatur zum Thema. So fanden die Autoren einer kürzlich erschienenen Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Körpergröße zwischen nach ART- und spontan gezeugten Kindern (Bay et al. 2018). ART-Kinder sind häufiger frühgeboren; folglich sind sie nach der Geburt kleiner (und leichter). Oft wird berichtet, dass die Kinder den Unterschied innerhalb der ersten Lebensjahre aufholen („rapid catch-up growth“), sodass nach Beginn des Schulalters kein Unterschied mehr in Körpergröße (und Körpergewicht) zwischen ART- und spontan gezeugten Kindern besteht (Yeung et al. 2016; Hann et al. 2018; Bay et al. 2018). Dieser Nachteilsausgleich scheint jedoch den Haken zu haben, dass ein beschleunigtes Wachstum im Kindesalter mit der Entstehung des metabolischen Syndroms und anderer Krankheiten im Erwachsenenalter assoziiert ist (Chen und Heilbronn 2017).

4.6.2 Pubertätsentwicklung der Jugendlichen

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die Jugendlichen in der ICSI- und der Kontrollgruppe nicht signifikant hinsichtlich ihrer äußerlichen Pubertätsentwicklung (Pubesbehaarung, weibliche Brustentwicklung bzw. männliche Genitalentwicklung nach Tanner und erster Regelblutung [Menarche]). Beim Großteil der Jugendlichen war die äußerliche Pubertätsentwicklung altersentsprechend fortgeschritten oder abgeschlossen (Tanner-Stadium 4 bzw. 5).

Der relative Anteil der ICSI-Jugendlichen mit niedrigem Tanner-Stadium 2 oder 3 war in allen drei Kategorien (Pubesbehaarung, weibliche Brustentwicklung bzw. männliche Genitalentwicklung) tendenziell größer als in der Kontrollgruppe. Die erste Regelblutung war hingegen in der ICSI-

Gruppe tendenziell früher als in der Kontrollgruppe. (Hier sei erwähnt, dass die erhobenen Tannerstadien in der vorliegenden Arbeit keine Rückschlüsse auf einen tatsächlichen vorzeitigen oder verzögerten Pubertätsbeginn der Jugendlichen zulassen. Für diese Informationen hätte das Alter der Jugendlichen bei Eintritt in Tanner-Stadium 2 ermittelt werden müssen (Emmanuel und Bokor 2020)). In einer kürzlich erschienenen großen dänischen Registerstudie (Ernst et al. 2019) wurde ebenfalls von einem tendenziell, aber statistisch nicht signifikant späterem Pubertätsbeginn männlicher bzw. früherem Pubertätsbeginn weiblicher Nachkommen von subfertilen Paaren im Vergleich zu Nachkommen fruchtbarer Paaren berichtet. Unterm Strich fanden die Autoren allerdings – ebenfalls passend zur vorliegenden Arbeit – keine Hinweise, die darauf hindeuten könnten, dass die Pubertätsentwicklung durch elterliche Subfertilität, ovarielle Stimulation oder Zeugung nach IVF/ICSI klinisch relevant beeinflusst worden wäre. Auch ein Review von 2013 befand, dass sich ein nach Tanner-Stadien definierter Pubertätsbeginn zwischen ART- und spontan gezeugten Kindern und Jugendlichen nicht unterscheidet (Hart und Norman 2013a). Die Autoren merkten jedoch an, dass sich trotz vergleichbarer Tanner-Stadien bestimmte pubertätsabhängige Hormonwerte zwischen ART-Nachkommen und spontan gezeugten Jugendlichen unterscheiden können.

Zusammengefasst decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der körperlichen Pubertätsentwicklung von ICSI-Jugendlichen im Vergleich zu spontan gezeugten Jugendlichen mit einem Großteil der aktuellen Literatur. Die Unterschiede waren alle klein und statistisch nicht signifikant. Von einer klinischen Relevanz ist daher nicht auszugehen. Um die Pubertätsentwicklung von ICSI-Nachkommen noch sicherer beurteilen zu können, sollten in zukünftigen Studien weitere entwicklungsabhängige Parameter wie z. B. Hormone des hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Regelkreises und die Aktivität der Nebenniere (Brämswig und Dübbers 2009; Hart und Norman 2013a) erhoben werden.

4.6.3 BMI und Taillenumfang der Jugendlichen

Die Jugendlichen der ICSI-Gesamtgruppe hatten in nicht adjustierten Analysen einen statistisch signifikant höheren BMI und Taillenumfang als die Jugendlichen der Kontrollgruppe. Der Durchschnitts-BMI der Jugendlichen lag allerdings in beiden Gruppen geschlechtsübergreifend im Normbereich, innerhalb dessen von keinem erhöhten gesundheitlichen Risiko auszugehen ist. Anders als beim BMI gibt es hinsichtlich des Taillenumfanges im Kindes- und Jugendalter keinen definierten gesundheitsbedenklichen Bereich. Im Erwachsenenalter hingegen erhöht ein Taillenumfang von > 94 cm bei Männern bzw. > 80 cm bei Frauen das gesundheitliche Risiko. Diese Werte entsprechen ungefähr denen der 95. bzw. 90. Perzentile von 18-jährigen Jungen bzw. Mädchen in Deutschland (Neuhauser et al. 2013). Der durchschnittliche Taillenumfang der weiblichen und männlichen Jugendlichen aus der vorliegenden Studie lag grob zwischen der jeweiligen 50. und 75. Perzentile. Der Vermutung folgend, dass Jugendliche analog zu Erwachsenen ein erhöhtes gesundheitliches Risiko frühestens ab einem Taillenumfang > 90. Perzentile haben, kann im vorliegenden Fall kein relevantes gesundheitliches Risiko für die ICSI-Jugendlichen aus dem durchschnittlichen Taillenumfangs abgeleitet werden. Die Betrachtung des durchschnittlichen

BMI und Taillenumfangs der Jugendlichen lässt jedoch keine Rückschlüsse auf den jeweiligen Anteil pathologischer Werte zu. Tatsächlich waren die ICSI-Jugendlichen häufiger übergewichtig/adipös (BMI > 90. Perzentile) als die Jugendlichen der Kontrollgruppe. Auch voll adjustiert hatten sie eine statistisch signifikant höhere Chance als die Jugendlichen der Kontrollgruppe, übergewichtig/adipös zu sein. ICSI-Nachkommen scheinen sich also insbesondere im Bereich pathologisch hoher BMI-Werte von spontan konzipierten Jugendlichen zu unterscheiden. Zwar lässt der BMI alleine keine Rückschlüsse auf die Körperfettverteilung zu und ist deshalb hinsichtlich der Beurteilung der metabolischen Gesundheit von Jugendlichen kritisch zu betrachten (Nuttall 2015), allerdings deutet der statistisch signifikant höhere Taillenumfang der ICSI-Jugendlichen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf eine abdominelle (synonym. zentrale) Adipositas hin. Im Gegensatz zur Adipositas mit überwiegend peripherer Fettverteilung ist die abdominelle Adipositas bedeutend mit kardiometabolischen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Dyslipidämie assoziiert (Carr und Brunzell 2004) und erhöht die Gesamtmortalität betroffener Erwachsener (Bhupathiraju et al. 2016). Zwar sind die genannten negativen gesundheitlichen Folgen von Fettleibigkeit typischerweise Erkrankungen des Erwachsenenalters; allerdings ist bekannt, dass Adipositas im Kindesalter das Risiko eben jener Adipositas-assoziierten Morbidität im Erwachsenenalter erhöht (Llewellyn et al. 2016). So muss der im Vergleich zur Kontrollgruppe hohe Anteil übergewichtiger oder adipöser ICSI-Jugendlicher als besorgniserregend gewertet werden.

Ein systematisches Review zur kardiovaskulären und metabolischen Gesundheit nach ART verglich in einer Metaanalyse den BMI aus 14 Studien (insgesamt 1 914 ART-Nachkommen vs. 3 881 spontan gezeugte Nachkommen) und konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (Guo et al. 2017). Die einzelnen Ergebnisse der berücksichtigten Studien waren sehr unterschiedlich; die Autoren führten dies hauptsächlich auf die niedrige Studienqualität zurück. Da der Taillenumfang und andere Maße zur Einschätzung des Körperfettanteils nur in wenigen Studien erhoben wurden, fanden diese keine Berücksichtigung in der Metaanalyse. Da in fast allen in der Metaanalyse berücksichtigten Studien das Alter der Probanden deutlich unter dem der vorliegenden Arbeit lag, lassen sich ihre Ergebnisse nur eingeschränkt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen. Wegen überlappender Datensätze wurde in der Metaanalyse eine Studie von Belva et al. nicht berücksichtigt, die diverse anthropometrische Daten zwischen 217 nach ICSI geborenen und 223 spontan gezeugten Einlingen im Alter von 14 Jahren erhob und miteinander verglich (Belva et al. 2012). In dieser Arbeit stellten Belva et al. nach Adjustierung einen statistisch signifikant höheren BMI sowie einen größeren Anteil peripherer und abdomineller Adipositas bei weiblichen ICSI-Jugendlichen im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. Wurden nur Jugendliche mit fortgeschrittener Pubertät (weibliche Brustentwicklung bzw. männliche Genitalentwicklung Tanner-Stadium 4 oder 5) analysiert, stiegen der genannte Unterschied und die statistische Signifikanz zwischen der weiblichen ICSI- und Kontrollgruppe bzw. waren die männlichen ICSI-Jungen (nicht adjustiert) statistisch signifikant häufiger peripher adipös als die Jungen der Kontrollgruppe. Aufgrund ihrer Ergebnisse wiesen Belva et al. auf die Notwendigkeit weiterer Studien mit älteren und in der Pubertät fortgeschrittenen ICSI-Jugendlichen hin. Sie begründeten dies mit der pubertäts- und altersabhängigen Entwicklung des Körperfettanteils von Jugendlichen (bei weiblichen steigend, bei männlichen Jugendlichen Gesamt-Körperfettanteil sinkend, zentraler

Körperfettanteil steigend), wie auch mit einem späteren Beginn der männlichen Pubertät als der weiblichen. Daraus ließe sich ableiten, dass sich ein möglicher ungünstiger Effekt bei (insbesondere männlichen) ICSI-Nachkommen hinsichtlich Körperfettanteil und -verteilung erst bei älteren Jugendlichen mit fortgeschrittener oder abgeschlossener Pubertät zeigt. Diese Hypothese konnte in der vorliegenden Arbeit angesichts der fortgeschrittenen Pubertät der Probanden bei gleichzeitig höherem Anteil übergewichtiger/adipöser Jugendlicher in der ICSI- als in der Kontrollgruppe bekräftigt werden.

4.6.4 ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Chance der Jugendlichen, einen BMI oberhalb des Medians zu haben

Die ICSI-Jugendlichen der vorliegenden Arbeit hatten weder roh noch voll adjustiert eine statistisch signifikant höhere Chance als die Jugendlichen der Kontrollgruppe, einen BMI oberhalb des Medians zu haben. Allerdings fanden sich in den Regressionsanalysen ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf den BMI der Jugendlichen. So stieg statistisch signifikant die Chance der Jugendlichen, einen BMI oberhalb des Medians zu haben, mit dem BMI der Mutter und des Vaters. Ein positiver Zusammenhang zwischen kindlichem und elterlichem BMI ist bekannt (Magarey et al. 2003; Patro et al. 2013); ursächlich werden genetische als auch Umwelt-Faktoren diskutiert (Alfredo Martínez et al. 2007; Perez-Pastor et al. 2009). Übergewicht und andere kardiometabolische Erkrankungen sind mit eingeschränkter Fruchtbarkeit von Männern und Frauen assoziiert (Shiraishi und Matsuyama 2018; Kasman et al. 2019; Cazzaniga et al. 2020). Dieser Zusammenhang könnte erklären, dass in der vorliegenden Arbeit die ICSI-Eltern einen höheren BMI als die Eltern in der Kontrollgruppe hatten. Sie könnten beispielsweise ihr kardiometabolisches Risiko auf ihre Nachkommen vererbt haben, welches sich in Form der erhöhten BMI-Werte der ICSI-Jugendlichen ausdrückt. Eine nach Geschlecht getrennte Subgruppenanalyse verdeutlichte, dass der höhere BMI bzw. Taillenumfang, sowie der große Anteil von Übergewicht/Adipositas in der ICSI-Gesamtgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, insbesondere auf die männlichen ICSI-Jugendlichen zurückzuführen waren. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit dem hohen BMI in der Gruppe der ICSI-Väter. In einer Studie mit 226 Mutter-Vater-Kind-Trios wiesen Perez-Pastor et al. eine positive Assoziation zwischen dem BMI von Mutter und Tochter bzw. Vater und Sohn nach (Perez-Pastor et al. 2009). Interessanterweise fand sich solch ein Zusammenhang zwischen Vater-Tochter- bzw. Mutter-Sohn-Paaren nicht. Die Autoren vermuteten, dass insbesondere die Rolle der Mutter als Vorbild für die Tochter bzw. des Vaters als Vorbild für den Sohn den gleich-geschlechtlichen Zusammenhang zwischen elterlichem und kindlichen BMI beeinflussten.

Rauchten die Mütter in der Schwangerschaft, erhöhte sich ebenfalls statistisch signifikant die Chance der Jugendlichen, einen BMI oberhalb des Medians zu haben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen eines Reviews von 2015 (Banderali et al. 2015), das den Zusammenhang zwischen Rauchen in der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko der Nachkommen beschrieb, einen hohen BMI oder Adipositas zu entwickeln.

War die Pubertät der Jugendlichen fortgeschritten (Pubesbehaarung nach Tanner 4 oder 5), erhöhte sich auch deren Chance, statistisch signifikant einen BMI oberhalb des Medians zu haben. Da der BMI von Kindern und Jugendlichen geschlechtsunabhängig ab dem Schulalter kontinuierlich ansteigt (Kromeyer-Hauschild et al. 2015) und mit dem Alter die Pubertät voranschreitet, erklärt sich der in der vorliegenden Arbeit beobachtete positive Zusammenhang zwischen BMI und Pubertätsstadium. Als Ursachen des BMI-Anstiegs während und nach der Pubertät gelten bei weiblichen Jugendlichen eine Zunahme von Fettgewebe an Hüftregion und Oberschenkeln sowie bei den männlichen Jugendlichen eine Zunahme von Knochen- und Muskelmasse (Nuttall 2015).

4.6.5 ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Chance der Jugendlichen, übergewichtig/adipös zu sein

In den Regressionsanalysen fanden sich ICSI-unabhängige Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Chance der Jugendlichen, übergewichtig oder adipös zu sein. So stieg sie mit dem BMI von Mutter und Vater. Wegen der Analogie zum vorigen Punkt (4.6.4), wird an dieser Stelle auf die Diskussion verzichtet und auf den obigen Absatz zum Thema verwiesen.

Betrieben die Jugendlichen mindestens zwei Mal pro Woche Sport, hatten sie eine statistisch signifikant geringere Chance, übergewichtig/adipös zu sein. Der prophylaktischen Effekt von körperlicher Aktivität auf die Entstehung von Adipositas im Kindes- und Jugendalter wurde kürzlich in einem systematischen Review mit Metaanalyse bestätigt (Poorolajal et al. 2020).

Hatte die Mutter Abitur, sank ebenfalls die Chance der Probanden statistisch signifikant übergewichtig/adipös zu sein. Das deckt sich mit der Tatsache, dass soziökonomische Faktoren wie niedrige Schulbildung oder geringes Einkommen in Deutschland mit Adipositas assoziiert sind (Kuntz und Lampert 2010).

4.6.6 Übergewicht/Adipositas der ICSI-Jugendlichen und das kardiometabolische Risiko in ART-Nachkommen

Die höhere Chance der ICSI-Jugendlichen, übergewichtig/adipös zu sein, könnte Ausdruck einer metabolischen Dysfunktion sein, die im Einklang mit der aus der Barker-Hypothese abgeleiteten Vermutung steht, dass ICSI-Nachkommen einem erhöhten kardiometabolischen Risiko ausgesetzt sind (Carpinello et al., 2018). So konnten im Tierversuch bei männlichen, nach ART geborenen Mäusen Veränderungen im Fettgewebe im Sinne einer veränderten Fettsäure-Zusammensetzung, einer verminderten Lipolyse und einer erhöhter Lipogenese nachgewiesen werden (Wang et al., 2013). Eine veränderte Zusammensetzung der Fettsäuren im Fettgewebe gilt als ein entscheidender Faktor bei der Entstehung von Adipositas im Kindesalter (Ailhaud and Guesnet, 2004). In einer weiteren Studie (Gkourogianni et al., 2014), die 42 ICSI-Nachkommen im Alter von circa 7 Jahren mit 42 spontan konzipierten Gleichaltrigen verglich, fanden sich in der ICSI-Gruppe höhere Werte von Blutparametern, die mit Insulinresistenz, metabolischem Syndrom und Adipositas assoziiert sind. Die Autoren sahen in ihren Ergebnissen einen möglichen Hinweis auf klinisch inapparente

metabolische Störungen in präpubertären ICSI-Nachkommen, die sich im Erwachsenenalter als metabolisches Syndrom manifestieren könnten. Dazu passend hatten die weiblichen ICSI-Jugendlichen der vorliegenden Arbeit und ihre Mütter im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht höhere Triglyzerid-Werte im Blut, was ebenfalls Hinweis auf eine metabolische Störung sein kann. Auch nach Adjustierung, die Blutwerte der Mütter berücksichtigte, hatten die weiblichen ICSI-Jugendlichen statistisch signifikant höhere Triglyzerid-Werte als die der Kontrollgruppe (Elsner et al., 2020). Da die Auswertung der Blutparameter nicht Teil der vorliegenden Arbeit war, werden diese hier nicht weiter diskutiert.

ICSI-Nachkommen werden häufiger mit niedrigem Geburtsgewicht und/oder zu früh geboren (Cavoretto et al., 2018; Katalinic et al., 2004b; Qin et al., 2017). Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko, im Erwachsenenalter das mit Adipositas assoziierte metabolische Syndrom zu entwickeln (Markopoulou et al., 2019). Auch ein unter frühgeborenen ART-Nachkommen häufig beobachtetes beschleunigtes Wachstum im Kindesalter (sogenanntes „rapid catch-up growth“) scheint mit einem erhöhten kardiometabolischen Risiko im Erwachsenenalter assoziiert zu sein (Chen and Heilbronn, 2017). Tatsächlich erhöhte in den Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit niedriges Geburtsgewicht statistisch signifikant die Chance der Jugendlichen, übergewichtig oder adipös zu sein (BMI \geq 90. Perzentile). Allerdings verschwand die statistische Signifikanz unter Hinzunahme elterlicher Faktoren als unabhängige Variablen (BMI der Eltern u.a.).

Als zugrunde liegender Mechanismus möglicher negativer gesundheitlicher Auswirkungen nach ART werden epigenetische Veränderungen an Gameten und Embryonen diskutiert (Jiang et al., 2017; Novakovic et al., 2019; Whitelaw et al., 2014). Darüber hinaus ist ein Zusammenhang zwischen epigenetischen Modifizierungen und der Entstehung von Adipositas und metabolischem Syndrom beschrieben (Youngson and Morris, 2013).

4.6.7 Das ICSI-Verfahren vs. elterliche Subfertilität als mögliche Ursachen von Übergewicht/Adipositas in ICSI-Jugendlichen

Wie bisher beschrieben, gibt es berechtigte Gründe anzunehmen, dass die Zeugung durch ICSI das Körpergewicht von Jugendlichen negativ beeinflusst. Zwar ließ sich in der vorliegenden Arbeit der Unterschied hinsichtlich BMI und Übergewicht/Adipositas zwischen ICSI- und Kontrollgruppe nach Adjustierung weitestgehend durch z. B. den BMI der Eltern erklären. Trotzdem blieb die Zeugung durch ICSI („ICSI-Faktor“) eine statistisch signifikante Einflussgröße. Es wäre allerdings voreilig, den Schluss zu ziehen, das ICSI-Verfahren per se hätte die Chance der Jugendlichen erhöht, übergewichtig/adipös zu sein. Denn hinter dem „ICSI-Faktor“ verbergen sich in der vorliegenden Arbeit nicht nur das ICSI-Verfahren selbst (Hormonbehandlung, Follikelpunktion, Spermienaufbereitung, Embryonentransfer etc.), sondern alle in den Regressionsanalysen nicht berücksichtigten (bekannte und unbekannt) Faktoren mit Einfluss auf die metabolische Gesundheit der Jugendlichen. Dabei ist insbesondere die elterliche Subfertilität von Interesse. Beispielsweise litten die ICSI-Mütter der vorliegenden Arbeit statistisch signifikant häufiger als die Mütter der Kontrollgruppe am polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS). Ein PCOS ist nicht nur mit eingeschränkter

Fruchtbarkeit der Frau assoziiert (Hirschberg, 2009; Pasquali et al., 2006), sondern auch mit negativem neonatalem Outcome, und erhöht darüber hinaus das kardiometabolische Risiko der Nachkommen inklusive für Adipositas (Boomsma et al., 2008). Allerdings war der Anteil der Mütter mit PCOS in der vorliegenden Arbeit nur klein und daher mit – wenn überhaupt – vernachlässigbarem Einfluss auf die Ergebnisse. Da in der vorliegenden Arbeit die männliche Subfertilität der häufigste Grund für die Inanspruchnahme der ICSI war, ist vor allem die reproduktive Gesundheit der Väter von Interesse. Der These folgend, dass ART-Nachkommen häufiger mit niedrigem Geburtsgewicht geboren werden und sich konsekutiv das kardiovaskuläre Risiko in der Adoleszenz erhöht, gingen Anderson et al. (Anderson et al., 2018) der Frage nach, ob die väterliche Samenqualität das Geburtsgewicht der Nachkommen und deren BMI in der Jugend beeinflusst. Tatsächlich fanden sie einen Zusammenhang zwischen niedriger Samenqualität subfertiler Männer und niedrigem Geburtsgewicht ihres Nachwuchses. Eine Assoziation zwischen väterlichen Samenparametern und dem BMI adoleszenter Nachkommen wurde hingegen nicht gefunden. Die Autoren werteten ihre Ergebnisse dahingehend, dass zwar ein niedriges Geburtsgewicht Folge einer eingeschränkten männlichen Fruchtbarkeit sein könne, ein erhöhter BMI unter ART-Jugendlichen aber eher dem ART-Verfahren als der väterlichen Subfertilität zuzuschreiben wäre. Dazu passend befand ein kürzlich erschienenenes, großes Review (Berntsen et al., 2019) zum Thema Gesundheit nach ART, dass die Ursachen negativer gesundheitlicher Folgen für ART-Nachkommen eine Kombination aus elterlicher Subfertilität und der IVF/ICSI per se zu sein scheinen. Es bleibt also unklar, ob die nach Adjustierung erhöhte verbleibende Chance der ICSI-Jugendlichen gegenüber spontan gezeugten Jugendlichen, übergewichtig/adipös zu sein, der eingeschränkten Fruchtbarkeit der Eltern, dem ICSI-Verfahren per se oder einer Kombination aus beidem zuzuschreiben ist.

4.7 Generelle Gesundheit der Jugendlichen

4.7.1 Regelmäßige Medikamenteneinnahme der Jugendlichen

In der vorliegenden Arbeit war die regelmäßige Einnahme von Medikamenten in der Gruppe der ICSI-Jugendlichen statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Die am häufigsten genannten Medikamente waren orale Kontrazeptiva, Antiallergika, Inhalativa gegen asthmatische Beschwerden, Schilddrüsenhormone und das ADHS-Mittel Methylphenidat. Ein statistisch signifikanter Unterschied betraf im nach Geschlecht getrennten Vergleich nur die weiblichen Jugendlichen, der sich insbesondere durch die häufigere Einnahme der „Pille“ durch die weiblichen ICSI-Jugendlichen im Vergleich zur Kontrollgruppe erklären ließ. Eine mögliche Erklärung für die häufige orale Kontrazeption durch weibliche ICSI-Jugendlichen könnte sein, dass aufgrund der künstlichen Befruchtung das Thema Reproduktion in den ICSI-Familien einen größeren Stellenwert als in den Kontrollfamilien hat. So könnte die häufigere Einnahme der „Pille“ Folge einer intensiveren Auseinandersetzung mit dem Thema Verhütung sein. Die Vermutung deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie, die bei weiblichen Jugendlichen eine Assoziation zwischen einem hohen,

die Fortpflanzung betreffenden Informationsstand („reproductive health knowledge“) und der erhöhten Bereitschaft zur Kontrazeption beschrieb (Ryan et al. 2007). Manlove et al. berichteten, dass das Zusammenleben in intakten Familien mit beiden biologischen Eltern mit einer sichereren Empfängnisverhütung von Jugendlichen assoziiert ist (Manlove et al. 2002), vermutlich aufgrund stabiler und guter Eltern-Kind-Beziehungen in solchen Familien. Zwar wurden jene in der vorliegenden Arbeit nicht direkt erfragt; aufgrund der Tatsache, dass die ICSI-Mütter häufiger als die Mütter der Kontrollgruppe berichteten, verheiratet zu sein und im Gegenzug die Mütter der Kontrollgruppe häufiger angaben, ledig oder geschieden zu sein, ließe sich allerdings schließen, dass die ICSI-Jugendlichen häufiger als die Jugendlichen der Kontrollgruppe mit beiden biologischen Eltern zusammenlebten. Persönliche Eigenschaften der Adoleszenten, die das Verhütungsverhalten positiv (z.B. Sport) bzw. negativ (z.B. Alkoholkonsum) beeinflussen können (Manlove et al. 2002), unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit statistisch nicht signifikant und hatten daher vermutlich keinen relevanten Einfluss auf den Unterschied zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Einnahme der „Pille“.

Die Frage nach regelmäßiger Medikamenteneinnahme werteten Catford et al. in einem systematischen Review von 2018 aus (Catford et al. 2018) und fanden Hinweise, dass ICSI-Nachkommen häufiger medikamentöse Therapien beanspruchen als spontan gezeugte Kinder. Dies berichteten insbesondere Studien mit einem Probandenalter von circa 5 bis 6 Jahren. Arbeiten mit höherem Probandenalter hingegen – und damit näher an dem der vorliegenden Arbeit – fanden keine Unterschiede. Als Ursache dahinter vermuteten die Autoren ein mit dem Alter der Probanden zunehmend unvollständiges Erinnern an Details (Recall Bias).

Dass sich die Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich regelmäßiger Medikamenteneinnahme statistisch nicht signifikant unterschieden (wenn die Einnahme der „Pille“ nicht berücksichtigt wird), deckt sich mit den Angaben der Probanden zum Vorliegen bestimmter Erkrankungen, worin sich die ICSI- und Kontrollgruppe auch nicht statistisch signifikant unterschieden (Näheres dazu weiter unten). Darüber hinaus fanden sich schon in der ICSI-II-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen ICSI- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Häufigkeit regelmäßiger Medikamenteneinnahme (Ludwig AK et al. 2009).

4.7.2 Asthma und Allergien

In der Gesamtgruppe als auch im nach Geschlecht getrennten Vergleich wurde das Vorliegen von Asthma und Allergien bei den Jugendlichen häufiger in der ICSI- als in der Kontrollgruppe berichtet. Die Unterschiede waren zwar statistisch nicht signifikant, aber mit teils deutlicher Tendenz. Dazu beigetragen haben könnten die in der ICSI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe höheren Raten von niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburt; beide gelten als bekannte Risikofaktoren für Asthma und Allergien (Jaakkola et al. 2006; Tedner et al. 2012). Gleichzeitig berichten Studien von einem erhöhten Risiko für Asthma unter ART-Nachkommen – unabhängig vom Geburtsgewicht und Gestationsalter (Källén et al. 2013; Kuiper et al. 2015). Källén et al. machten in ihrer Studie die elterliche Subfertilität als Hauptrisikofaktor dafür aus (Källén et al. 2013), während Kuiper et al. eine

ovarielle Stimulation plus IVF als unabhängigen Risikofaktor für Asthma beschrieben (Kuiper et al. 2015). Allerdings konnten die Ergebnisse in einer follow-up Studie mit 9-jährigen Probanden nicht bestätigt werden, sodass die Autoren ihre vorherige Schlussfolgerung, die IVF sei per se eine mögliche Ursache für ein erhöhtes Asthmarisiko, nicht aufrechterhielten (Kuiper DB et al. 2019). Eine kürzlich erschienene Registerstudie mit zwei Kohorten und insgesamt circa 550 000 Probanden befand beiderlei: Sowohl eine IVF bzw. ICSI als auch die elterliche Subfertilität könnten per se das Asthma-Risiko der Nachkommen erhöhen (Magnus et al. 2019). Auch Kettner et al. vermuteten in ihrem systematischen Review von 2015 ein erhöhtes Asthma-, Allergie- und Atopierisiko unter ART-Nachkommen (Kettner et al. 2015). Allerdings lag das Probandenalter in dem Review als auch in den weiter oben zitierten Studien deutlich unter dem der vorliegenden Arbeit, was einen Vergleich erschwert. So ist nämlich bekannt, dass asthmatische Beschwerden – trotz persistierender Überempfindlichkeit der Bronchien – häufig während der Adoleszenz nachlassen (Sears et al. 2003). Folglich könnte der ICSI-Effekt hinsichtlich des Asthma-Risikos in der vorliegenden Arbeit unterschätzt worden sein. Dagegen spricht allerdings, dass in der vorigen „ICSI-II“-Studie mit gleicher Kohorte und Probanden im Alter von 5,5 Jahren (Ludwig AK et al. 2009) ebenfalls weder für Asthma und Allergien, noch für eine atopische Dermatitis (synonym Neurodermitis) ein erhöhtes Risiko für nach ICSI geborenen Kindern festgestellt wurde. Jüngst untersuchten und befragten Halliday et al. ART-Nachkommen im Alter von 22 bis 35 Jahren (Halliday et al. 2019) zu ihrer Gesundheit. Dabei stellte sich heraus, dass erwachsene ART-Nachkommen zwar häufiger berichteten, jemals an Asthma erkrankt zu sein, aber gleichzeitig auch häufiger als die Nicht-ART-Nachkommen angaben, seit der Kindheit bzw. Jugend keine asthmatischen Beschwerden mehr zu haben. Dazu passend ergaben sich in der Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen in einer Lungenfunktionsuntersuchung. Die Autoren schlossen daraus, dass ART möglicherweise ein erhöhtes, altersabhängiges Asthmarisiko induziert, welches sich in der Kindheit manifestiert, aber nicht zu chronischem Asthma im Erwachsenenalter führt. Ein erhöhtes Risiko unter erwachsenen ART-Nachkommen für atopische Dermatitis und Allergien fand sich in dieser Studie ebenfalls nicht.

4.7.3 Schilddrüsenerkrankungen

In der vorliegenden Arbeit diagnostizierten die Untersucher/-innen bei den Jugendlichen der Kontrollgruppe – statistisch nicht signifikant – etwas häufiger eine Struma als bei den ICSI-Jugendlichen. Zur Schilddrüsenfunktion von ART-Nachkommen gibt es zurzeit nur wenig Literatur. Sie liefert allerdings Hinweise auf höhere TSH-Werte in ART-Nachkommen im Vergleich zu spontan gezeugten Neugeborenen/Kindern (Sakka et al. 2009; Onal et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit wurde in der ICSI-Gruppe häufiger, aber statistisch nicht signifikant, von Schilddrüsenerkrankungen innerhalb der Familie berichtet als in der Kontrollgruppe. Passend dazu litten die ICSI-Mütter und -Väter häufiger als die Eltern der Kontrollgruppe an einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Der Unterschied war nur zwischen den Müttern statistisch signifikant. Schilddrüsenstörungen sind mit verminderter Fruchtbarkeit von Frauen und Männern assoziiert und erhöhen das Risiko von Frühgeburtslichkeit und niedrigem Geburtsgewicht (Krassas et al. 2010; Mansourian 2013; Aiceles und da Fonte Ramos 2016). Darüber hinaus sind Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Schwangeren

mit negativer fetaler Hirnentwicklung assoziiert (Miranda und Sousa 2018). Des Weiteren erhöhen eine unbehandelte Schilddrüsenüber- bzw. -unterfunktion bei Schwangeren vermutlich das Risiko für ADHS und Autismus bei den Nachkommen (Andersen et al. 2014).

4.7.4 Neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen

Die Prävalenzen von ADHS, Autismus, Epilepsie und „andere neurologische Erkrankungen“ waren in der vorliegenden Arbeit jeweils in der ICSI- als auch in der Kontrollgruppe im einstelligen Bereich und lieferten keine statistisch signifikanten Unterschiede. In einem Review (Hart und Norman 2013b) sowie einem systematisches Review mit Metaanalyse (Liu et al. 2017) vermuteten die Autoren, dass das Risiko für Autismus (und ADHS) in ART-Nachkommen erhöht sein könnte. Liu et al. mahnten, ihre Ergebnisse aufgrund hoher Heterogenität und der geringen Anzahl berücksichtigter Studien mit Vorsicht zu interpretieren. Hart und Norman merkten an, dass insbesondere niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und Multiparität das Risiko für Autismus bzw. ADHS erhöhten (Hart und Norman 2013b). So berichteten beide Reviews von Studien, in denen nach Adjustierung die ART-Verfahren keinen unabhängigen Risikofaktor für Autismus darstellten (Hart und Norman 2013b; Liu et al. 2017). Eine jüngst erschienene große finnische Registerstudie zum Thema psychiatrischen Risikos nach ART fand hingegen nach Adjustierung dieses leicht erhöht für Autismus und ADHS in ART-Nachkommen im Vergleich zu spontan gezeugten Gleichaltrigen (Rissanen et al. 2020).

In einem Review zur körperlichen Gesundheit von nach ART-geborenen Kindern von 2015 stellten die Autoren ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Epilepsie bzw. Krampfanfälle in ART-Nachkommen fest (Kettner et al. 2015). Ein Teil der Autoren veröffentlichte zwei Jahre später eine große Registerstudie (Kettner et al. 2017) mit dem Ergebnis, dass IVF/ICSI nicht mit einem erhöhten Risiko einer kindlichen Epilepsie im Vergleich zu spontan gezeugten Einlingen assoziiert sei. Allerdings fanden die Autoren ein erhöhtes Risiko für den Subtyp „idiopathische generalisierte Epilepsie“. Ursächlich sei diese Form der Erkrankung aufgrund ihrer genetischen Komponente eher elterlichen Faktoren als einer IVF/ICSI zuzuschreiben. Die Fallzahl dieser Unterform der Epilepsie war allerdings niedrig und das Ergebnis nur gerade eben statistisch signifikant. La Rovere et al. fassten kürzlich in einem Review die aktuelle Literatur zur Epigenetik und neurologischen Erkrankungen nach ART zusammen (La Rovere et al. 2019). Darin berichteten die Autoren zwar von einer klaren Evidenz hinsichtlich einer durch ART verursachten epigenetischen Modifizierung mit Beeinflussung der Embryonalentwicklung und späteren Gesundheit von ART-Nachkommen sowie von Hinweisen, dass diese epigenetischen Veränderungen die Pathogenese von neurologischen Erkrankungen beeinflussen; gleichzeitig aber sahen die Autoren zu wenig Evidenz, um von einem erhöhten Risiko für neurologische Erkrankungen in ART-Nachkommen ausgehen zu können.

4.7.5 Psychiatrische Erkrankungen

In der vorliegenden Arbeit wurden psychiatrische Erkrankungen der Jugendlichen insgesamt als auch im Einzelnen häufiger von den Familien der Kontrollgruppe als von der ICSI-Gruppe berichtet.

Die Prävalenzen waren allerdings in jedem Fall niedrig und die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Das Vorliegen einer Schizophrenie wurde in beiden Gruppen gar nicht berichtet. Hart und Norman fassten 2013 in einem Review zusammen (Hart und Norman 2013b), dass die Mehrheit der Literatur beruhigende Ergebnisse hinsichtlich der mentalen Gesundheit von IVF-Nachkommen liefert. Klausen et al. (2017) verglichen in einer Registerstudie 858 nach ART und 3 436 spontan gezeugte Kinder und Jugendliche im Alter von 3, 7, 14 und 18 Jahren und fanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit psychischer Erkrankungen insgesamt (Klausen et al. 2017). Die Autoren ergänzten, dass die Power der Studie zu klein war, um Aussagen hinsichtlich des Risikos spezifischer psychischer Erkrankungen treffen zu können. Eine weitere kürzlich erschienene Registerstudie (Rissanen et al. 2020) verglich 17 610 ART-Jugendliche mit 1 368 346 spontan konzipierten Einlingen ebenfalls zu verschiedenen Zeitpunkten im Kindes- und jungen Erwachsenenalter. Die Autoren fanden eine niedrigere Prävalenz psychischer Erkrankungen in der ART-Gruppe. Nach Adjustierung kehrte sich der Trend allerdings um, sodass in den ART-Nachkommen das Risiko geringfügig höher war. Außerdem wurden die Diagnosen in der ART-Gruppe durchschnittlich zwei Jahre früher als in der Kontrollgruppe gestellt. Auch in dieser Arbeit war das Risiko für die Gesamtheit aller psychischen Erkrankungen signifikant größer, allerdings nicht für die meisten spezifischen Diagnosen. Insbesondere ADHS und Autismus waren gemeinsam in einer und zusätzlich jeweils in einer weiteren von dreien Altersgruppen statistisch signifikant häufiger unter den ART-Nachkommen (beide Erkrankungen im vorigen Punkt abgehandelt), sodass davon ausgegangen werden kann, dass sie das Gesamtergebnis, mehr als andere psychiatrische Diagnosen, maßgeblich beeinflussten. Dazu passend waren psychotische Erkrankungen und Angststörungen in nur einer der Altersgruppen statistisch signifikant, Depressionen und Essstörungen in keiner. Zusammenfassend bleibt unklar, ob ART mit einem höheren Risiko für psychische Erkrankungen assoziiert ist und wenn ja, was die dahinter liegende Ursache sein könnte. Diskutiert wird unter anderem eine besonders ausgeprägte Fürsorge der ART-Eltern gegenüber ihren Kindern (Zhan et al. 2013). Diese könnte eine gesteigerte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen zur Folge haben, die wiederum zu früheren und häufigeren psychiatrischen Diagnosen bei ART-Nachkommen im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern und Jugendlichen führen könnte (Rissanen et al. 2020).

4.7.6 Chronische Erkrankungen

Die Frage, ob der/die Jugendliche eine Erkrankung habe, die seit mindestens 12 Monaten bestehe oder voraussichtlich mindestens 12 Monate dauern werde, bejahten die ICSI-Mütter statistisch nicht signifikant etwas häufiger als die Mütter der Kontrollgruppe. Kettner et al. stellten in ihrem systematischen Review zur somatischen Gesundheit nach ART (Kettner et al. 2015) zwei Studien vor (darunter die ICSI-II-Studie [(Ludwig AK et al. 2009)]), die beide keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit chronischer Erkrankungen im Allgemeinen zwischen ICSI- und spontan gezeugten Kindern feststellten. Allerdings lag das Probandenalter in beiden Studien bei bzw. unter 5 Jahren. Beydoun et al. konnten aus einer Befragung von 173 IVF-Nachkommen im Alter von circa 21

Jahren ebenfalls keine erhöhte Anfälligkeit für chronische Erkrankungen ableiten (Beydoun et al. 2010).

4.7.7 Hören und Sehen

Die Angaben zur Häufigkeit von dauerhaften Hörstörungen beim Jugendlichen unterschieden sich nicht zwischen ICSI- und Kontrollgruppe. Von einer Fehlsichtigkeit beim Jugendlichen berichteten die Familien der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant häufiger als die ICSI-Familien. In einer Subgruppenanalyse nur mit Familien, die eine Fehlsichtigkeit des Jugendlichen angaben, berichteten die ICSI-Familien häufiger als die Familien der Kontrollgruppe, dass der betroffene Jugendliche eine Sehhilfe (Brille, Kontaktlinse) trage. Dieser Unterschied war gerade nicht statistisch signifikant. In der ICSI-II-Studie hingegen berichteten die Eltern der Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger als die ICSI-Eltern, dass ihr Kind eine Fehlsichtigkeit habe und eine Brille trage. Warum der Anteil der Brillen-/Kontaktlinsenträger unter den fehlsichtigen ICSI-Jugendlichen in der vorliegenden Arbeit höher als unter den fehlsichtigen Jugendlichen der Kontrollgruppe ist, mag Ausdruck einer größeren Aufmerksamkeit und Fürsorglichkeit von ICSI-Eltern gegenüber ihren Kindern sein. Darüber hinaus fanden Hart und Norman in ihrem Review von 2013 keine Hinweise darauf, dass sich das Hören und Sehen zwischen ICSI-Nachkommen und spontan gezeugten Kindern unterscheidet (Hart und Norman 2013a). Ein jüngeres Review von 2018 kam dank überwiegend beruhigender Datenlage zu einem ähnlichen Schluss (Catford et al. 2018). Allerdings berichteten die Autoren von einer Studie, die vermehrt veränderte Retina-Gefäße in 5-jährigen ICSI-Nachkommen im Vergleich zu spontan gezeugten Kindern nachwies. Dies könne mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Erwachsenenalter einhergehen.

4.7.8 Krankenhausaufenthalte und Operationen

Der Anteil der Jugendlichen in der vorliegenden Arbeit, die mindestens einen Krankenhausaufenthalt hatten, war in der Kontrollgruppe geringfügig und statistisch nicht signifikant größer als in der ICSI-Gruppe. Kettner et al. sichteten in einem systematischen Review (Kettner et al. 2015) zehn Studien, von denen vier ein höheres, drei ein gleich hohes und nur eine ein niedrigeres (aber statistisch nicht signifikantes) Risiko eines Krankenhausaufenthalts für ART-Nachkommen im Vergleich zu spontan gezeugten Kindern berichteten. Das Probandenalter der meisten Studien lag mit unter 5 Jahren deutlich unter dem der vorliegenden Arbeit, was den direkten Vergleich erschwert. Von den vier Studien, die Krankenhausaufenthalte kurz nach der Geburt in den Analysen nicht berücksichtigten, fand sich nur in einer ein erhöhtes Risiko für ART-Nachkommen. Ein möglicher Grund für häufigere Krankenhausaufenthalte von ART-Nachkommen kurz nach der Geburt, könnte deren höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht sein. Zum Thema Langzeitfolgen, speziell nach ICSI, erstellten Catford et al. (Catford et al. 2018) ein Review, unter Berücksichtigung der weitestgehend selben Studien wie Kettner et al. 2015. Sie fassten zusammen, dass ICSI-Nachkommen im Vergleich zu spontan gezeugten Kindern möglicherweise ein

erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalte haben, die Evidenz aber, beispielsweise aus Mangel an Literatur mit einem über die Kindheit hinausgehenden Probandenalter, begrenzt sei.

In der vorliegenden Arbeit wurden angeborene Fehlbildungen der Jugendlichen häufiger in der ICSI- als in der Kontrollgruppe berichtet. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Literatur (Katalinic et al. 2004a; Lacamara et al. 2017; Zheng Z et al. 2018; Berntsen et al. 2019). Folglich war in der ICSI-Gruppe auch mit der tendenziell höheren Rate von Operationen aufgrund von Fehlbildungen zu rechnen. Ein nicht signifikantes Ergebnis war angesichts der Seltenheit dieser Krankheitsbilder ebenfalls zu erwarten.

Die ICSI-Eltern der vorliegenden Arbeit berichteten häufiger als die Eltern der Kontrollgruppe, dass ihr Kind jemals bzw. aufgrund bestimmter urogenitaler Indikationen (Hodenhochstand [3,4 % vs. 2,6 %, $p = 0,606$], Phimose) sowie „Paukenröhrchen“ operiert wurde. Aufgrund einer anderen als der im Fragebogen genannten Operationen (Freitext) wurden mehr Jugendliche der Kontrollgruppe als der ICSI-Gruppe operiert. Dabei waren die Unterschiede meist klein und stets statistisch nicht signifikant.

Die häufigere operative Einlage von Paukenröhrchen unter ICSI-Nachkommen im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern wurde beschrieben (Bonduelle et al. 2004) vermutlich aufgrund höherer elterlicher Fürsorge mit konsekutiv häufigeren Arztbesuchen.

Nach aktueller deutscher Leitlinie geht der Hodenhochstand mit einer Häufigkeit von 0,7-3 % bei reifgeborenen und bis zu 30 % bei frühgeborenen Jungen einher (Ludwikowski et al. 2016). Wobei von einem spontanen Descensus bei circa 7 % der Fälle ausgegangen wird, infolgedessen keine Operation notwendig ist. Der hohe Anteil frühgeborener Einlinge der ICSI- im Vergleich zur Kontrollgruppe, könnte den tendenziellen Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Operation eines Hodenhochstands in der vorliegenden Arbeit erklären. In der diese Arbeit vorausgehenden follow-up Studie (ICSI II) wurden urogenitale Operationen (19,2 % vs. 8,9 %, $p = 0,013$) – insbesondere aufgrund eines Hodenhochstands (5,3 % vs. 0,7 %, $p = 0,031$) – noch statistisch signifikant häufiger in der ICSI- als in der Kontrollgruppe berichtet (Ludwig AK et al. 2009). Zwei kürzlich erschienene Metaanalysen bestätigten ein erhöhtes Risiko (urogenitaler) Fehlbildungen in IVF/ICSI-Nachkommen (Lacamara et al. 2017; Zheng Z et al. 2018). Ein genauer Rückschluss auf das Risiko eines Hodenhochstands (Maldescensus testis) in ART-Nachfahren lasse sich dadurch jedoch nicht ableiten, da dieser in entsprechenden Studien nicht einheitlich als angeborene Fehlbildung berücksichtigt werde. Die Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (und ICSI-II) mit der aktuellen Studienlage, bekräftigt allerdings den Verdacht, dass das Risiko eines Hodenhochstands unter IVF/ICSI-Nachkommen höher gegenüber Spontangezeugten sein könne.

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen aus ICSI-II und der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Häufigkeit von Operationen eines Hodenhochstands, mag ein Zufall sein, der aus den abweichenden Zusammensetzungen der ICSI-Kohorten und der Kontrollgruppen resultieren könnte. Dass die ICSI-Eltern in der vorliegenden Arbeit weniger häufig als in ICSI-II berichteten, dass ihr Kind aufgrund eines Hodenhochstands operiert worden sei, mag dem Recall Bias geschuldet sein, da nach

leitliniengerechter Therapie (Operation eines Hodenhochstands innerhalb des ersten Lebensjahres) die entsprechenden Operationen zum Zeitpunkt der Befragung 13-15 Jahre zurück lägen.

Aufgrund der Ergebnisse der ICSI-II-Studie (Ludwig AK et al. 2009) leiteten Catford et al. in ihrem Review von 2018 über die Gesundheit von ICSI-Nachkommen ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Hodenhochstand und einer konsekutiv höheren Rate an urogenitalen Operationen im ICSI-Nachwuchs ab. Darüber hinaus berichteten sie allerdings, dass viele andere Studien zum Thema kein erhöhtes Operationsrisiko, erhöhte Hospitalisierungsraten oder einen erhöhten Anteil an Medikamenteneinnahme unter den ICSI-Nachkommen nachweisen konnten. Möglicherweise lag das in jenen Studien an dem etwas höherem Probandenalter, welches das Risiko für Überlebens- und Selektionsbias erhöht (Catford et al. 2018).

4.7.9 Körperliche Untersuchung

Ergebnisse der körperlichen Untersuchung waren bei den ICSI-Jugendlichen etwas häufiger, aber statistisch nicht signifikant, auffällig als bei den Jugendlichen der Kontrollgruppe. Der Unterschied betraf insbesondere die männlichen Jugendlichen. Diese Tendenz könnte der höheren Rate an Übergewicht und Adipositas unter den männlichen ICSI-Jugendlichen geschuldet sein. Ebenfalls nur geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen den ICSI- und Kontroll-Jugendlichen ergaben die Untersuchung des Skelettsystems und die Beurteilung der Entwicklung, ob gesund und altersgerecht.

Die Ergebnisse sind kongruent mit den weiter oben diskutierten Blutdruckwerten und Pubertätsstadien der Jugendlichen. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung ergaben – vom Body-Mass-Index abgesehen (siehe oben) – keine klinisch und statistisch relevanten Unterschiede zwischen den ICSI-Jugendlichen und den Jugendlichen der Kontrollgruppe.

4.8 Zusammenfassung der Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen kein höheres Risiko für ICSI-Einlinge erkennen, einen höheren Blutdruck als spontan-konzipierte Einlinge zu haben. Das Risiko der Jugendlichen für Blutdruckwerte oberhalb des Medians korrelierte mit bekannten, von ICSI unabhängigen Einflussgrößen wie beispielsweise dem Blutdruck der Mutter. Die beruhigenden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des Blutdrucks der ICSI-Jugendlichen decken sich mit Teilen aktueller Literatur. Allerdings berichten auch einige Studien von höheren Blutdruckwerten in IVF/ICSI-Nachkommen. Diese könnten Ausdruck eines für ART-Nachkommen immer wieder diskutierten erhöhten kardiometabolischen Risikos sein. Grundlage dessen ist die Barker-Hypothese, nach der widrige perikonzeptionelle Umstände (z. B. im Rahmen einer ICSI) zu Krankheiten führen, die sich erst im Erwachsenenalter manifestieren. Konkret steht die ICSI in Verdacht kardiometabolische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Adipositas bei ihren Nachkommen zu begünstigen.

Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Unterschiede zwischen den Jugendlichen der ICSI- und Kontrollgruppe hinsichtlich ihres BMI konnten weitestgehend durch bekannte – und vom ICSI-Verfahren unabhängige – Einflussgrößen erklärt werden. Insbesondere der mütterliche und väterliche BMI trugen dazu bei. Nach Adjustierung blieb allerdings die Zeugung nach ICSI ein statistisch signifikanter Einflussfaktor, der die Chance der Jugendlichen erhöhte, übergewichtig/adipös (BMI \geq 90. Perzentile) zu sein. Ob das ursächlich auf das ICSI-Verfahren per se oder die elterliche Subfertilität zurückzuführen war, blieb unklar. Dennoch stützen die Ergebnisse den Verdacht, dass ICSI-Jugendliche einem erhöhten metabolischen Risiko ausgesetzt sind.

Insgesamt liefern die erhobenen und unter der „generellen Gesundheit der Jugendlichen“ zusammengefassten Daten beruhigende Ergebnisse. So fand sich allein hinsichtlich der Häufigkeit regelmäßiger Medikamenteneinnahme ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ICSI- und Kontrollgruppe. Dieser ließ sich durch eine häufigere orale Kontrazeption („Pille“) der weiblichen ICSI-Jugendlichen erklären. ART-Eltern kümmern sich möglicherweise fürsorglicher oder auch besorgter um ihre Nachkommen, als es Eltern spontan gezeugter Kinder tun (Zhan et al. 2013). Folglich könnte die häufigere Einnahme der „Pille“ Ausdruck einer intensiveren Auseinandersetzung innerhalb der ICSI-Familien mit dem Thema Verhütung sein. Mit einem Mehr an elterlicher Fürsorge ließe sich auch erklären, warum in der vorliegenden Arbeit fehlsichtige ICSI-Jugendliche tendenziell häufiger als fehlsichtige Jugendliche der Kontrollgruppe eine Sehhilfe erhielten. Des Weiteren kann die besorgt-schützende Haltung von ART-Eltern häufigere Arzt- und Krankenhausbesuchen veranlassen, und damit die Wahrscheinlichkeit erhöhen, eine Diagnose zu erfahren. Dieser als „ascertainment bias“ bezeichnete Effekt wird immer wieder im Zusammenhang mit ART-Nachkommen und einem erhöhten Krankheitsrisiko diskutiert (Kettner et al. 2015; Magnus et al. 2019; Rissanen et al. 2020). Alle der unter „generelle Gesundheit der Jugendlichen“ zusammengefassten Daten wurden nicht adjustiert analysiert. So können keine direkten Rückschlüsse auf mögliche Einflussfaktoren für die tendenziellen Unterschiede zwischen ICSI- und Kontrollgruppe gezogen werden. Ob und wie stark die Fürsorge der Eltern, ihre Subfertilität, das ICSI-Verfahren selbst oder damit verbundene Komplikationen (Mehrlingsschwangerschaften, Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht etc.) die Ergebnisse beeinflussten, bleibt unklar. So sind die Ergebnisse zur „generellen Gesundheit der ICSI-Jugendlichen“ zwar beruhigend. Allerdings lässt der generell fehleranfällige Charakter retrospektiver Befragungen und die teils widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur keine endgültigen Schlüsse zur Klärung der Frage zu, ob ICSI-Jugendliche ein generell erhöhtes gesundheitliches Risiko im Vergleich zu spontan konzipierten Gleichaltrigen haben.

Die vorliegende Studie gehört zu den größeren ihrer Art und erhöht somit die Verlässlichkeit der Ergebnisse im Vergleich zu kleineren Studien. Nichtsdestoweniger ist die Studienlage teils widersprüchlich oder z. B. hinsichtlich der Gewichtsentwicklung bei adoleszenten ART-Nachkommen, dünn. Notwendig erscheint mehr Forschung, insbesondere mit älteren Kohorten, zur Beantwortung der Frage, ob ICSI die kardiometabolische bzw. die Gesundheit im Allgemeinen in ihren Nachkommen negativ beeinflusst.

5 Zusammenfassung

Studien legen nahe, dass die Nachkommen einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) einem erhöhten gesundheitlichen Risiko im Vergleich zu Spontangezeugten ausgesetzt sein könnten. Unter anderem wird vermutet, dass die mit assistierten reproduktiven Technologien einhergehenden Manipulationen an Gameten und Embryonen zu epigenetischen Veränderungen führen, die die Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen der Betroffenen begünstigen.

Die drei Hauptfragestellungen der vorliegenden Arbeit lauten a) Unterscheiden sich die Blutdruckwerte von ICSI-Jugendlichen von denjenigen spontan konzipierter Jugendlicher und korrelieren diese mit dem Blutdruck der Mütter? b) Unterscheiden sich ICSI-Jugendliche in der körperlichen Entwicklung von spontan konzipierten Jugendlichen und korreliert der BMI der Jugendlichen mit dem BMI der Eltern? c) Unterscheidet sich die allgemeine Gesundheit der ICSI-Jugendlichen von der spontan konzipierter Jugendlicher?

Zur Beantwortung der Fragen wurden für die Studie 269 ICSI-Einlinge im Alter von 15-17 Jahren von Ärzten/-innen körperlich untersucht und mit 268 spontan konzipierten Einlingen im Alter von 14-18 Jahren verglichen. Zusätzlich wurde der Blutdruck der Mütter gemessen. Außerdem beantworteten die Jugendlichen und ihre Eltern jeweils einen Fragebogen zur Beurteilung ihrer Gesundheit bzw. retrospektiv des Schwangerschaftsverlaufs und der Geburt der Jugendlichen.

Die Blutdruckwerte unterschieden sich nur gering und statistisch nicht signifikant zwischen den Jugendlichen der ICSI- und der Kontrollgruppe, und waren nach Adjustierung mit bekannten, von ICSI unabhängigen Einflussfaktoren wie z. B. dem Blutdruck der Mutter assoziiert. Auch hinsichtlich der Pubertätsentwicklung waren Unterschiede zwischen den Gruppen marginal und statistisch nicht signifikant. Allerdings und immerhin waren der BMI ($21,76 \pm 3,58$ vs. $21,02 \pm 3,15$, $p = 0,022$) und der Anteil übergewichtiger/adipöser Jugendlicher (14,4 % vs. 5,6 %, $p = 0,002$) in der ICSI-Gesamtgruppe statistisch signifikant höher bzw. größer als in der Kontrollgruppe. Auch volladjustiert hatten die ICSI-Jugendlichen eine höhere Chance, übergewichtig/adipös zu sein als die spontangezeugten Jugendlichen (OR 2,5; $p = 0,042$). Hinsichtlich der „allgemeinen Gesundheit“ unterschieden sich beide Gruppen statistisch signifikant nur durch eine häufigere regelmäßige Medikamenteneinnahme der ICSI-Jugendlichen (30,6 % vs. 21,6 %, $p = 0,018$). Dabei war der Unterschied insbesondere auf eine häufigere orale Kontrazeption der weiblichen ICSI-Jugendlichen im Vergleich zur Kontrollgruppe zurückzuführen (40,0 % vs. 25,7 %, $p = 0,012$).

Insgesamt ließen sich einerseits keine relevanten gesundheitlichen Unterschiede zwischen ICSI- und spontangezeugten Jugendlichen nachweisen, was sich in wesentlichen Teilen mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen deckt. Andererseits stützen die Ergebnisse hinsichtlich des Gewichts/BMI der Jugendlichen den Verdacht, dass ICSI-Nachkommen einem erhöhten kardiometabolischen Risiko ausgesetzt sein könnten.

Die vorliegende Studie gehört zu den größeren ihrer Art und erhöht damit die Verlässlichkeit der Ergebnisse im Vergleich zu kleineren Studien. Trotzdem bleibt die Studienlage zum gesundheitlichen

Risiko nach ART teils widersprüchlich, teils dünn, z. B. hinsichtlich der Gewichtsentwicklung bei adoleszenten ART-Nachkommen. Weitere Forschungen, insbesondere mit älteren Kohorten, bleiben notwendig zur Beantwortung der Fragen, ob ICSI die kardiometabolische- bzw. die generelle Gesundheit der so gezeugten Nachkommen negativ beeinflusst.

Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit wurde im Jahr 2020 in Teilen veröffentlicht (Elsner et al. 2020; Sonntag et al. 2020)

6 Literaturverzeichnis

- Aiceles V, da Fonte Ramos C (2016): A link between hypothyroidism, obesity and male reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig* **25**, 5–13
- Alfredo Martínez J, Martínez-Hernández A, Enríquez L, Moreno-Aliaga MJ, Moreno-Moreno MJ, Martí A (2007): Genetics of obesity. *Public Health Nutr* **10**, 1138–1144
- Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ (2016): Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* **4**, CD001750
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee (2014): Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril* **101**, 633–634
- Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J (2014): Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* **121**, 1365–1374
- Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, Lassandro C, Verduci E (2015): Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med* **13**, 327
- Barker DJP (2007): The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* **261**, 412–417
- Bay B, Lyngsø J, Hohwü L, Kesmodel US (2018): Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*
- Belloc S, Hazout A, Zini A, Merviel P, Cabry R, Chahine H, Copin H, Benkhalifa M (2014): How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas* **78**, 22–29
- Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J (2012): Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod Oxf Engl* **27**, 257–264
- Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A (2019): The health of children conceived by ART: „the chicken or the egg?“ *Hum Reprod Update* **25**, 137–158
- Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, Matson DO, Bocca S, Stadtmaier L, Oehninger S (2010): A cross-sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* **94**, 2043–2049
- Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns B, Huxley R, Jackson C, Joshy G, Lewington S, et al. (2016): Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet Lond Engl* **388**, 776–786
- Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm U-B, Collaborative Study Group of Brussels, Gothenburg and New York (2004): Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Reprod Biomed Online* **9**, 91–101
- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO (2016): The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* **31**, 2841–2855
- Brämwig J, Dübbers A (2009): Störungen der Pubertätsentwicklung. *Dtsch Arztebl Int* **17**, 295–304
- Campbell JM, McPherson NO (2019): Influence of increased paternal BMI on pregnancy and child health outcomes independent of maternal effects: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* **13**, 511–521

- Carr MC, Brunzell JD (2004): Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2601–2607
- Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA (2013): Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod Oxf Engl* 28, 471–479
- Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL (2017): Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology* 5, 610–621
- Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL (2018): Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology* 6, 635–653
- Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, Sigismondi C, Farina A (2018): Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 51, 43–53
- Cazzaniga W, Capogrosso P, Ventimiglia E, Pederzoli F, Boeri L, Frego N, Abbate C, Alfano M, Viganò P, Montorsi F, Salonia A (2020): High Blood Pressure Is a Highly Prevalent but Unrecognised Condition in Primary Infertile Men: Results of a Cross-sectional Study. *Eur Urol Focus* 6, 178–183
- Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JPW, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA (2007): Body Composition in Children and Adolescents Born after in Vitro Fertilization or Spontaneous Conception. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 3417–3423
- Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JPW, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA (2008): Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 1682–1688
- Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F (2018): Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev* 14, 219–226
- Chen M, Heilbronn LK (2017): The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis* 8, 388–402
- Chen X, Wang Y (2008): Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 117, 3171–3180
- Cooke C-LM, Davidge ST (2019): Advanced maternal age and the impact on maternal and offspring cardiovascular health. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 317, H387–H394
- Deutsches Institut für Internationale Pädagogische Forschung (Hrsg.): *Bildung in Deutschland 2012. Ein indikatorengestützter Bericht mit einer Analyse zur kulturellen Bildung im Lebenslauf.* Bertelsmann, W. Verlag GmbH & Co KG, Bielefeld 2012
- Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.): *D.I.R. Jahrbuch 2017 (J Reproduktionsmed Endokrinol). Band Modifizierter Nachdruck aus Nummer 5-6;* Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Österreich 2018
- Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.): *D.I.R. Jahrbuch 2019 (J Reproduktionsmed Endokrinol). Band Modifizierter Nachdruck aus Nummer 5: 199-239;* Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Österreich 2020
- Deutsches IVF-Register e.V. (D.I.R.) <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2000.pdf>; Zugriff am 26.08.2019
- Drøyvold WB, Midthjell K, Nilsen TIL, Holmen J (2005): Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes* 29, 650–655

- Ebner T, Diedrich K: In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G (Hrsg.): Reproduktionsmedizin. 1. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2013, 216–222
- Elsner S, Katalinic A, Ludwig AK, Sonntag B, Martensen MJ, Kixmüller D, Eisemann N, Ludwig M (2020): A comparison of metabolic health parameters in ICSI-conceived and naturally conceived adolescents. *Reprod Biomed Online* **41**, 686–697
- Emmanuel M, Bokor BR: Tanner Stages. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island, Florida, USA 2020
- Ernst A, Lauridsen LLB, Brix N, Arah OA, Olsen J, Olsen LH, Ramlau-Hansen CH (2019): Parental time to pregnancy, medically assisted reproduction and pubertal development in boys and girls. *Hum Reprod Oxf Engl* **34**, 724–732
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, et al. (2017): Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* **140**
- Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri RD (2017): Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017. *Andrology* **5**, 845–862
- Goisis A, Remes H, Martikainen P, Klemetti R, Myrskylä M (2019): Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers. *Lancet* **393**, 1225–1232
- Griesinger: Ovarielle Stimulation. In: Diedrich K., Ludwig M., Griesinger G. (Hrsg.) Reproduktionsmedizin. 1. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2013, 109–132
- Gromoll J, Schiffer C, Tüttelmann F (2019): Der vergessene Mann. *forschung* **44**, 4–9
- Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, Wang T-T, Ullah K, Sheng J-Z, Huang H-F (2017): Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* **107**, 622-631.e5
- Halliday J, Lewis S, Kennedy J, Burgner DP, Juonala M, Hammarberg K, Amor DJ, Doyle LW, Saffery R, Ranganathan S, et al. (2019): Health of adults aged 22 to 35 years conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril* **112**, 130–139
- Hann M, Roberts SA, D'Souza SW, Clayton P, Macklon N, Brison DR (2018): The growth of assisted reproductive treatment-conceived children from birth to 5 years: a national cohort study. *BMC Med* **16**, 224
- Hart R, Norman RJ (2013a): The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I--General health outcomes. *Hum Reprod Update* **19**, 232–243
- Hart R, Norman RJ (2013b): The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II--Mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update* **19**, 244–250
- Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z, Bailey H, Slack E, Ngongalah L, Pemu A, Rankin J (2019): The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **16**, e1002817
- Hirschberg AL (2009): Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health Lond Engl* **5**, 529–540
- Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, Jaakkola MS (2006): Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* **118**, 823–830
- Jansen MA, Pluymen LP, Dalmeijer GW, Groenhof TKJ, Uiterwaal CS, Smit HA, van Rossem L (2019): Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic outcomes in childhood: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol* **26**, 1718–1747

- Jiang Z, Wang Y, Lin J, Xu J, Ding G, Huang H (2017): Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 44, 90–104
- Källén B, Finnström O, Nygren K-G, Otterblad Olausson P (2013): Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilisation. *Arch Dis Child* 98, 92–96
- Kasman AM, Li S, Luke B, Sutcliffe AG, Pacey AA, Eisenberg ML (2019): Male Infertility and Future Cardiometabolic Health: Does the Association Vary by Sociodemographic Factors? *Urology* 133, 121–128
- Katalinic A, Rösch C, Ludwig M, German ICSI Follow-Up Study Group (2004a): Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 81, 1604–1616
- Katalinic A, Rösch C, Ludwig M, German ICSI Follow-Up Study Group (2004b): Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 81, 1604–1616
- Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H, Keikha M (2015): Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* 20, 294–307
- Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS (2013): Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One* 8, e56583
- Kettner LO, Henriksen TB, Bay B, Ramlau-Hansen CH, Kesmodel US (2015): Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review. *Fertil Steril* 103, 707–719
- Kettner LO, Kesmodel US, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ritz B, Matthiesen NB, Henriksen TB (2017): Fertility Treatment and Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Epidemiol Camb Mass* 28, 412–418
- Khandwala YS, Baker VL, Shaw GM, Stevenson DK, Lu Y, Eisenberg ML (2018): Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study. *BMJ* 363, k4372
- Klausen T, Juul Hansen K, Munk-Jørgensen P, Mohr-Jensen C (2017): Are assisted reproduction technologies associated with categorical or dimensional aspects of psychopathology in childhood, adolescence or early adulthood? Results from a Danish prospective nationwide cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26, 771–778
- Krassas GE, Poppe K, Glinde D (2010): Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31, 702–755
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149, 807–818
- Kromeyer-Hauschild K, Moss A, Wabitsch M (2015): Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland. *Adipositas - Ursachen Folgeerkrankungen Ther* 09, 123–127
- Kuiper D, la Bastide-van Gemert S, Hoek A, Seggers J, Haadsma M, Heineman MJ, Hadders-Algra M (2019): Parental subfertility is associated with higher blood pressure in offspring. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 108, 373–374
- Kuiper DB, Seggers J, Schendelaar P, Haadsma ML, Roseboom TJ, Heineman MJ, Hadders-Algra M (2015): Asthma and asthma medication use among 4-year-old offspring of subfertile couples--association with IVF? *Reprod Biomed Online* 31, 711–714
- Kuiper DB, Koppelman GH, la Bastide-van Gemert S, Seggers J, Haadsma ML, Roseboom TJ, Hoek A, Heineman MJ, Hadders-Algra M (2019): Asthma in 9-year-old children of subfertile couples is not associated with in vitro fertilization procedures. *Eur J Pediatr* 178, 1493–1499

- Kuntz B, Lampert T (2010): Socioeconomic Factors and Obesity. *Dtsch Ärztebl Int* 107, 517–522
- Kurdi AM, Mesleh RA, Al-Hakeem MM, Khashoggi TY, Khalifa HM (2004): Multiple pregnancy and preterm labor. *Saudi Med J* 25, 632–637
- La Rovere M, Franzago M, Stuppia L (2019): Epigenetics and Neurological Disorders in ART. *Int J Mol Sci* 20, 4169
- Lacamara C, Ortega C, Villa S, Pommer R, Schwarze JE (2017): Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod* 21, 251–259
- Lazdam M, de la Horra A, Pitcher A, Mannie Z, Diesch J, Trevitt C, Kylintireas I, Contractor H, Singhal A, Lucas A, et al. (2010): Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertens Dallas Tex* 1979 56, 159–165
- Lenzen-Schulte M (2018): Künstliche Befruchtung: Das Risiko der Retortenkinder. *FAZ.NET*, 09.10.2018
- Levi-Setti PE, Patrizio P (2018): Assisted reproductive technologies (ART) and childhood cancer: is the risk real? *J Assist Reprod Genet* 35, 1773–1775
- Linderman GC, Lu J, Lu Y, Sun X, Xu W, Nasir K, Schulz W, Jiang L, Krumholz HM (2018): Association of Body Mass Index With Blood Pressure Among 1.7 Million Chinese Adults. *JAMA Netw Open* 1, e181271
- Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X (2017): Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep* 7, 46207
- Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, Woolacott N (2016): Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 17, 56–67
- Ludwig A, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2009): Neuromotor development and mental health at 5.5 years of age of singletons born at term after intracytoplasmic sperm injection ICSI: results of a prospective controlled single-blinded study in Germany. *Fertil Steril* 91, 125–132
- Ludwig AK, Katalinic A, Jendrysek J, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2008): Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany. *Reprod Biomed Online* 17, 403–409
- Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2009): Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril* 91, 115–124
- Ludwig M: Follikelpunktion und Eizellgewinnung. In: Diedrich K., Ludwig M., Griesinger G. (Hrsg.) *Reproduktionsmedizin*. 1. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2013, 209–213
- Ludwig M., Nawroth F, Dorn C, Sonntag B: Die Patientin über 40 mit Kinderwunsch. In: Diedrich K, Ludwig Michael, Griesinger G (Hrsg.): *Reproduktionsmedizin*. 1. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2013a, 397–406
- Ludwig M., Diedrich K., Nawroth F: Was ist »Sterilität« – eine Begriffsbestimmung. In: Diedrich Klaus, Ludwig Michael, Griesinger G (Hrsg.): *Reproduktionsmedizin*. 1. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2013b, 1–7
- Ludwikowski B, Becker K, Stein R, Rösch W, Albers N, Reschke FS2k-Leitlinie Hodenhochstand - Maldescensus testis. *Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH)* 2016
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, et al. (2016): 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 34, 1887–1920

- Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, Cockington RA (2003): Predicting obesity in early adulthood from childhood and parental obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 27, 505–513
- Magnus MC, Karlstad Ø, Parr CL, Page CM, Nafstad P, Magnus P, London SJ, Wilcox AJ, Nystad W, Håberg SE (2019): Maternal history of miscarriages and measures of fertility in relation to childhood asthma. *Thorax* 74, 106–113
- Magnussen CG, Smith KJ (2016): Pediatric Blood Pressure and Adult Preclinical Markers of Cardiovascular Disease. *Clin Med Insights Blood Disord* 9, 1–8
- Manlove J, Terry-Humen E, Papillo A, Franzetta K, Williams S, Ryan S (2002): Preventing Teenage Pregnancy, Childbearing, and Sexually Transmitted Diseases: What the Research Shows.
- Mansourian AR (2013): Female reproduction physiology adversely manipulated by thyroid disorders: a review of literature. *Pak J Biol Sci PJBBS* 16, 112–120
- Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T (2019): Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 210, 69-80.e5
- Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, von Arx R, Messerli FH, Sartori C, Scherrer U, Rexhaj E (2018): Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. *J Am Coll Cardiol* 72, 1267–1274
- Miranda A, Sousa N (2018): Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain Behav* 8, e00920
- Mohseni R, Mohammed SH, Safabakhsh M, Mohseni F, Monfared ZS, Seyyedi J, Mejareh ZN, Alizadeh S (2020): Birth Weight and Risk of Cardiovascular Disease Incidence in Adulthood: a Dose-Response Meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 22, 12
- Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E (1999): Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* 23, 314–318
- Morley R, Dwyer T, Hynes KL, Cochrane J, Ponsonby A-L, Parkington HC, Carlin JB (2010): Maternal alcohol intake and offspring pulse wave velocity. *Neonatology* 97, 204–211
- Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T (2018): Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 36, 459–471
- Nassar AH, Usta IM (2009): Advanced maternal age. Part II: long-term consequences. *Am J Perinatol* 26, 107–112
- Neuhauser H, Schaffrath Rosario A, Kurth B-M, Dortschy R, Schienkiewitz A: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage; Robert-Koch-Institut, Berlin 2013
- Nuttall FQ (2015): Body Mass Index. *Nutr Today* 50, 117–128
- Onal H, Ercan O, Adal E, Ersen A, Onal Z (2012): Subclinical hypothyroidism in in vitro fertilization babies. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 101, e248-252
- Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, Wennerholm UB, Gissler M, Skjærven R, Romundstad LB (2015): Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod Oxf Engl* 30, 1724–1731
- Osmanagaoglu K, Collins J, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P (2002): Spontaneous pregnancies in couples who discontinued intracytoplasmic sperm injection treatment: a 5-year follow-up study. *Fertil Steril* 78, 550–556
- Ou-Yang M-C, Sun Y, Liebowitz M, Chen C-C, Fang M-L, Dai W, Chuang T-W, Chen J-L (2020): Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PloS One* 15, e0232238

- Padhee M, Zhang S, Lie S, Wang KC, Botting KJ, McMillen IC, MacLaughlin SM, Morrison JL (2015): The periconceptual environment and cardiovascular disease: does in vitro embryo culture and transfer influence cardiovascular development and health? *Nutrients* **7**, 1378–1425
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC (1992): Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet Lond Engl* **340**, 17–18
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A (2012): Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* **18**, 485–503
- Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U (2006): Review article: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* **113**, 1148–1159
- Patro B, Liber A, Zalewski B, Poston L, Szajewska H, Koletzko B (2013): Maternal and paternal body mass index and offspring obesity: a systematic review. *Ann Nutr Metab* **63**, 32–41
- Perez-Pastor EM, Metcalf BS, Hosking J, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ (2009): Assortative weight gain in mother-daughter and father-son pairs: an emerging source of childhood obesity. Longitudinal study of trios (EarlyBird 43). *Int J Obes* **2005** **33**, 727–735
- Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN (2005): Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod Oxf Engl* **20**, 2821–2829
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C (2013): Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* **19**, 87–104
- Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, Doosti-Irani A, Moradi L (2020): Behavioral factors influencing childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* **14**, 109–118
- Poskitt EM (1995): Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr Oslo Nor* **1992** **84**, 961–963
- Qin J-B, Sheng X-Q, Wu D, Gao S-Y, You Y-P, Yang T-B, Wang H (2017): Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* **295**, 285–301
- Rappa KL, Rodriguez HF, Hakkarainen GC, Anchan RM, Mutter GL, Asghar W (2016): Sperm processing for advanced reproductive technologies: Where are we today? *Biotechnol Adv* **34**, 578–587
- Reigstad MM, Oldereid NB, Omland AK, Storeng R (2017): Literature review on cancer risk in children born after fertility treatment suggests increased risk of haematological cancers. *Acta Paediatr Oslo Nor* **1992** **106**, 698–709
- Richter-Kuhlmann E (2019): Fortpflanzungsmedizin: Plädoyer für ein neues Gesetz. *Dtsch Arztebl* **8**, 513–517
- Rissanen E, Gissler M, Lehti V, Tiitinen A (2020): The risk of psychiatric disorders among Finnish ART and spontaneously conceived children: Finnish population-based register study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **29**, 1155–1164
- Roseboom T, de Rooij S, Painter R (2006): The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* **82**, 485–491
- Ryan S, Franzetta K, Manlove J (2007): Knowledge, Perceptions, and Motivations for Contraception: Influence on Teens' Contraceptive Consistency. *Youth Soc* **39**, 182–208
- Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C (2009): Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 1338–1341
- Sandin S, Nygren K-G, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A (2013): Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA* **310**, 75–84

- Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, de Marchi SF, Nicod P, Germond M, Allemann Y, Sartori C (2012): Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 125, 1890–1896
- Schuppe H-C, Köhn F-M, Weidner W: Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G (Hrsg.): *Reproduktionsmedizin*. 1. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2013, 447–482
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R (2003): A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 349, 1414–1422
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, Van Wely M, Cao J, Martini AC, Eskandar M, et al. (2013): BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 19, 221–231
- Setti A, Halpern G, Braga D, Figueira R, Iaconelli A, Borges E (2019): Association between parental anthropometric measures and the outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles. *J Assist Reprod Genet* 36, 461–471
- Shiloh SR, Sheiner E, Wainstock T, Walfisch A, Segal I, Landau D, Harlev A (2019): Long-Term Cardiovascular Morbidity in Children Born Following Fertility Treatment. *J Pediatr* 204, 84-88.e2
- Shiraishi K, Matsuyama H (2018): Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil Steril* 110, 1006-1011.e2
- Simmank J (2018): Künstliche Befruchtung: Diese Kinder sind doch nicht so gesund. *zeit.de*, 10.09.2018
- Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT (2017): A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 19, 80–90
- Skrede T, Steene-Johannessen J, Anderssen SA, Resaland GK, Ekelund U (2019): The prospective association between objectively measured sedentary time, moderate-to-vigorous physical activity and cardiometabolic risk factors in youth: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 20, 55–74
- Sonntag B, Eisemann N, Elsner S, Ludwig AK, Katalinic A, Kixmüller D, Ludwig M (2020): Pubertal development and reproductive hormone levels of singleton ICSI offspring in adolescence: results of a prospective controlled study. *Hum Reprod Oxf Engl* 35, 968–976
- Stanger JD, Stevenson K, Lakmaker A, Woolcott R (2001): Pregnancy following fertilization of zona-free, coronal cell intact human ova: Case Report. *Hum Reprod Oxf Engl* 16, 164–167
- Stephoe PC, Edwards RG (1978): Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet Lond Engl* 2, 366
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K (2002): Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet Lond Engl* 359, 461–465
- Strong WB, Malina RM, Blimkie CJR, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, Hergenroeder AC, Must A, Nixon PA, Pivarnik JM, et al. (2005): Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr* 146, 732–737
- Sun J, Steffen LM, Ma C, Liang Y, Xi B (2017): Definition of pediatric hypertension: are blood pressure measurements on three separate occasions necessary? *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 40, 496–503
- Sundaram R, Mumford SL, Buck Louis GM (2017): Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Hum Reprod Oxf Engl* 32, 662–668
- Talmor A, Dunphy B (2015): Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29, 498–506

- Tedner SG, Örtqvist AK, Almqvist C (2012): Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 42, 1430–1447
- Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT (2009): DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* 18, 4046–4053
- Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S (2008): Genetics of male infertility. *Urol Ausg A* 47, 1561–1562, 1564–1567
- Vermeiden JPW, Bernardus RE (2013): Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril* 99, 642–651
- Wabitsch M, Kunze D, (federführend für die AGA): Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2015
- Wang S-F, Shu L, Sheng J, Mu M, Wang S, Tao X-Y, Xu S-J, Tao F-B (2014): Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Dev Orig Health Dis* 5, 408–419
- Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M (2005): Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* 83, 1650–1658
- Wijndaele K, White T, Andersen LB, Bugge A, Kolle E, Northstone K, Wedderkopp N, Ried-Larsen M, Kriemler S, Page AS, et al. (2019): Substituting prolonged sedentary time and cardiovascular risk in children and youth: a meta-analysis within the International Children's Accelerometry database (ICAD). *Int J Behav Nutr Phys Act* 16, 96
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. (2018): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39, 3021–3104
- Wippermann C: *Kinderlose Frauen und Männer. Ungewollte oder gewollte Kinderlosigkeit im Lebensverlauf und Nutzung von Unterstützungsangeboten*. 1. Auflage; Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2014
- Wippermann C: *Ungewollte Kinderlosigkeit 2020*. 1. Auflage; Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2020
- Wippermann C, Wippermann K: *Ungewollte Kinderlosigkeit. Was Betroffene bewegt – und wie Medizin, Beratungsstellen, Betroffenenverbände, Krankenversicherungen, Wissenschaft und Politik sie unterstützen können*. 1. Auflage; Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2015
- World Health Organization (WHO) (Hrsg.): *WHO Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012
- Yeung EH, Sundaram R, Bell EM, Druschel C, Kus C, Xie Y, Buck Louis GM (2016): Infertility treatment and children's longitudinal growth between birth and 3 years of age. *Hum Reprod Oxf Engl* 31, 1621–1628
- Zhan Q, Pan P, Xu X, Lou H, Lou Y, Jin F (2013): An overview of studies on psychological well-being in children born following assisted reproductive technologies. *J Zhejiang Univ Sci B* 14, 947–960
- Zheng W-W, Song G, Wang Q-L, Liu S-W, Zhu X-L, Deng S-M, Zhong A, Tan Y-M, Tan Y (2018): Sperm DNA damage has a negative effect on early embryonic development following in vitro fertilization. *Asian J Androl* 20, 75–79
- Zheng Z, Chen L, Yang T, Yu H, Wang H, Qin J (2018): Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reprod Biomed Online* 36, 472–482

7 Anhänge

7.1 Dokumentationsbogen zur körperlichen Untersuchung der Jugendlichen

ICSI-Studie

Dokumentationsbogen zur körperlichen Untersuchung Jugendliche

ID: 1357 EA0234 m / w

Geb.: _____ Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

RR: _____ mmHg Hüftumfang: _____ cm Taillenumfang: _____ cm

Beurteilung der Pubertätsentwicklung nach Tanner (Siehe Rückseite)

♀	Brustentwicklung	1	2	3	4	5
♀ ♂	Pubesbehaarung	1	2	3	4	5
♂	Genitalentwicklung	1	2	3	4	5

B1		PH/G1		
B2		PH/G2		
B3		PH/G3		
B4		PH/G4		
B5		PH/G5		

Altersgem. Impfstatus lt. StIKO ja / nein
 HPV-Impfung erfolgt ja / nein
 Std. körperl. Aktivität < 1/ 1-3 / > 3
 Stunden TV / PC pro Tag < 1/ 1-3 / > 3

Sind die Eltern mit der Entwicklung des Jugendlichen zufrieden? ja / nein
 Ist der / die Jugendliche mit seiner / ihrer Entwicklung zufrieden? ja / nein

Ärztliche Befunde:		Fragen an die/den Jugendliche(n):	
Allergien	ja / nein	Schilddrüsenerkrankung Familie	ja / nein
Asthma	ja / nein	Schulleistungsprobleme	ja / nein
Struma	ja / nein	Besuch weiterführende Schule	ja / nein
Skelettsystem auffällig	ja / nein	Besuch Sonder-/ Förderschule	ja / nein
körperl. U. auffällig	ja / nein	Besuch Behind.-/ Reha Einrichtung	ja / nein

Gesundheitsverhalten:

regelm. Medikamente ja / nein ... falls ja, welche: _____
 Rauchen ja / nein ... falls ja, wie viele tägl.? < 5 / 5-10 / > 10
 Alkohol ja / nein
 andere Drogen ja / nein ... falls je, welche? _____

Die Untersuchung ergab einen gesunden und altersentsprechend entwickelten Jugendlichen? ja / nein
 ... falls nein, ergänzende ärztliche Bemerkungen: _____

RR der Mutter: _____ mmHg

Name (untersuchende Ärztin/Arzt): _____

Tel. für Rückfragen: _____ FAX: _____

Datum: _____

Praxisstempel

Tanner-Stadien

Merkmal	Bezeichnung	Kurzbeschreibung	Skizze
PH ... Pubic Hair Pubesbehaarung ♀ ♂	PH1 PH2 PH3 PH4 PH5	Kein Unterschied zur Umgebung Spärlich wenig pigmentierte Haare Dunkler, gekräuselt aus Distanz erkennbar Wie Erwachsene, noch nicht dreieckförmig Wie Erwachsene, horizontale Begrenzung oben. Übergang auf Oberschenkelinnenseite	
B ... Breast Brust ♀	B1 B2 B3 B4 B5	Nur Kontur der Mamille sichtbar Drüsenkörper tastbar, leichte Erhebung Fließende Kontur zwischen Areola und Brustk. Erwachsene, Kontur der Areola abgehoben Wie Erwachsene, abgerundete Kontur	
G ... Genital Genitale ♂	G1 G2 G3 G4 G5	präpubertal Testes etwas vergrößert Testes u. Penis größer Penis größer, Kontur der Glans erkennbar Wie Erwachsener	

7.2 Fragebogen für Eltern

Fragebogen für Eltern

Datum: _____

Allgemeine Angaben (Mutter)

1. Geburtsdatum: ____/____/____

2. Größe: ____ cm

3. Gewicht: ____ kg

4. Familienstand:

- Ledig
- Verheiratet
- mit Partner lebend
- getrennt lebend
- geschieden
- verwitwet
- sonstiges

5. Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

- Hauptschule/Volksschule
- Realschule (Mittlere Reife)
- Polytechnische Oberschule
- Fachhochschulreife
- Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
- anderen Schulabschluss
- keinen Schulabschluss

6. In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt?

- Arbeiterin
- Angestellte
- Beamtin
- Selbständig
- sonstiges

Fragen zur Geburt und Schwangerschaft

7. Nachdem Ihr Partner und Sie beschlossen hatten, ein Kind zu bekommen – wie lange hat es gedauert, bis Sie schwanger geworden sind?

_____ Jahre // _____ Monate

Liebe Eltern,

vielen Dank, dass Sie mit Ihrem Kind an unserer Untersuchung teilnehmen.

Mit der Untersuchung wollen wir Daten und Erkenntnisse zur Kinderwunschbehandlung gewinnen, um dadurch den Wissensstand zu diesem wichtigen Thema zu erhöhen.

Wir bitten Sie, alle Fragen dieses Fragebogens zu beantworten. Wenn Sie sich bei der Beantwortung einer Frage nicht sicher sind, wählen Sie bitte diejenige Antwortkategorie aus, die Ihrer Meinung nach am ehesten zutrifft. Oft ist dies die Kategorie, die Ihnen als erste in den Sinn kommt.

Sie benötigen voraussichtlich circa 30 Minuten Zeit für die Beantwortung aller Fragen.

Der Fragebogen beinhaltet Fragen zu Schwangerschaft und Geburt sowie zur Gesundheit der Mutter. Des Weiteren beinhaltet er Fragen zur Gesundheit des Vaters sowie zur Entwicklung und Gesundheit Ihres Kindes. Es wäre schön, wenn Sie als Eltern den Fragebogen gemeinsam ausfüllen könnten.

Natürlich können die Beantwortungen aber auch stellvertretend vom jeweiligen Partner durchgeführt werden. Die Fragen zur Entwicklung und Gesundheit Ihres Kindes können sowohl von der Mutter als auch vom Vater des Kindes ausgefüllt werden.

Ihre Antworten unterliegen den Vorschriften des Datenschutzes. Ihre Angaben werden völlig anonym ausgewertet.

Am Ende des Fragebogens haben Sie die Möglichkeit, Ihre Anmerkungen und Kommentare zum Fragebogen zu notieren. Bitte machen Sie von dieser Möglichkeit Gebrauch. Ihre Meinung ist uns wichtig.

Bei Fragen können Sie sich jederzeit an uns wenden!

katarina.block@uksh.de
susanne.elsner@uksh.de

8. Bestand in der Schwangerschaft zunächst eine Mehrlingsschwangerschaft? (Zwillinge oder Drillinge)

ja nein ... wenn ja, bis zu welcher Schwangerschaftswoche? _____

9. Gab es in der Schwangerschaft Komplikationen?

ja nein

... wenn ja, welche Komplikationen gab es?

Bluthochdruck ja nein
Präeklampsie („Schwangerschaftsvergiftung“) ja nein
HELLP-Syndrom ja nein
vorzeitige Wehentätigkeit ja nein
Blutung in der Schwangerschaft ja nein
andere: _____

10. Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht?

ja nein

... wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag?

1 – 5 6 – 10 mehr als 10

11. Haben Sie während der Schwangerschaft Alkohol getrunken?

ja nein

... wenn ja, zu welchem Zeitpunkt?

1. bis 3. Monat 4. bis 10. Monat

Angaben zur Geburt Ihres Kindes

12. Geburtsgewicht des Kindes: _____ g

13. Körperlänge des Kindes: _____ cm

14. Kopfumfang des Kindes: _____ cm

15. Wann war der in der Schwangerschaft errechnete Geburtstermin? ____/____/____

16. Wann war der tatsächliche Geburtstermin? ____/____/____

17. Wie ist Ihr Kind zur Welt gekommen?

spontane Geburt
Sauglocke (Vakuum)
Zangen Geburt (Forceps)
Kaiserschnitt, ohne vorherige Wehen oder Maßnahmen (primäre Sectio)
Kaiserschnitt, mit vorherigen Wehen oder Maßnahmen, wie z. B. Wehenmittel (sekundäre Sectio)
sonstiges

18. Würde Ihr Kind innerhalb der ersten vier Lebenswochen in eine Kinderklinik verlegt?

ja nein ... wenn ja, warum? _____

19. Haben Sie Ihr Kind gestillt?

ja nein ... wenn ja, wie lange? (Angabe in Monaten) _____

Fragen zu weiteren Schwangerschaften

20. Haben Sie vor diesem Kind bereits andere Kinder geboren?

ja nein ... wenn ja, wie viele? _____

21. Wie sind diese Schwangerschaften eingetreten?

auf natürlichem Wege wie viele? _____
durch eine Kinderwunschtherapie wie viele? _____

22. Haben Sie nach der Geburt dieses Kindes noch einmal versucht schwanger zu werden?

ja nein

23. Sind Sie nach Geburt dieses Kindes noch einmal schwanger geworden?

ja nein ... wenn ja, wie oft? _____

24. Wie ist diese Schwangerschaft (bzw. sind diese Schwangerschaften) eingetreten?

auf natürlichem Wege wie viele? _____
durch eine Kinderwunschtherapie wie viele? _____

25. Bitte beschreiben Sie die Schwangerschaft bzw. die Schwangerschaften, die nach der Geburt Ihres Kindes eingetreten sind noch etwas genauer:

Geben Sie in der ersten Spalte der folgenden Tabelle das Jahr des Schwangerschaftseintritts an (z. B. 2001).

In der zweiten Spalte der Tabelle machen Sie bitte Angaben dazu, auf welche Art die Schwangerschaft

eingetreten ist. Geben Sie dazu bitte eine der folgenden Antwortmöglichkeiten an:

- 1 = natürlicher Weg
- 2 = Hormonbehandlung
- 3 = Insemination (Übertragung männlicher Samen)
- 4 = IVF (in-vitro-Fertilisation)
- 5 = ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion)

In der dritten Spalte können Sie Angaben zu eventuellen Komplikationen während der Schwangerschaft machen. Geben Sie dazu bitte eine der folgenden Antwortmöglichkeiten an:

- 1 = Bluthochdruck
- 2 = Präeklampsie (Schwangerschaftsvergiftung)
- 3 = HELLP-Syndrom
- 4 = vorzeitige Wehentätigkeit
- 5 = Blutung in der Schwangerschaft
- 5= sonstiges
- 6 = es gab keine Komplikationen

In der vierten Spalte geben Sie bitte an, wie die Schwangerschaft ausgegangen ist. Geben Sie hier bitte eine der folgenden Antwortmöglichkeiten an:

- 1 = Lebendgeburt
- 2 = Fehlgeburt
- 3 = Schwangerschaftsabbruch
- 4 = Totgeburt

Beginn der Schwangerschaft (Jahr)	Auf welche Art ist die Schwangerschaft eingetreten?	Gabe es in der Schwangerschaft Komplikationen?	Wie war der Ausgang der Schwangerschaft
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

Fragen zur Gesundheit der Mutter

26. Haben Sie eine oder mehrere der unten genannten Erkrankungen?

- Bluthochdruck (Hypertonus) ja nein wenn ja, seit welchem Jahr? _____
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) ja nein wenn ja, seit welchem Jahr? _____
- Polyzystisches Ovar-Syndrom ja nein
- Schilddrüsenfunktionsstörung ja nein wenn ja, seit welchem Jahr? _____
- ... wenn ja, welche? Schilddrüsenunterfunktion
 Schilddrüsenüberfunktion
 Hashimoto-Thyreoiditis
 sonstige

27. Haben oder hatten Sie eine Krebserkrankung ja nein wenn ja, (seit) wann? _____
... wenn ja, welche? _____

28. Sind Sie in den Wechseljahren?

- ja nein weiß nicht

29. Wenn Sie keine Regelblutung mehr haben, wie alt waren Sie bei Ihrer letzten Regelblutung?
_____ (Jahre)

Sonstige Bemerkungen zu Erkrankungen: _____

Fragen zur Gesundheit des Vaters

Im Folgenden möchten wir Ihnen einige Fragen zur Gesundheit des Vaters des Kindes stellen. Diese Fragen kann Ihr Partner selber beantworten, oder aber Sie füllen diese Fragen stellvertretend für ihn aus.

Sie können die Fragen auch zum Teil beantworten, wenn Sie die Antwort auf einige der Fragen nicht wissen. Wenn Sie keine Angaben zur Gesundheit des Vaters der Kinder machen können, kreuzen Sie dies bitte an und überspringen Sie die folgenden Fragen (bis 5. // Gesundheit des Kindes).

- Angaben zur Gesundheit des Vaters sind nicht möglich

Kommentar: _____

30. Geburtsdatum: _____ / _____ / _____

31. Größe: _____ cm

32. Gewicht: _____ kg



33. Besteht bei dem Vater des Kindes eine oder mehrere der unten aufgeführten Erkrankungen?

- Bluthochdruck (Hypertonus) ja nein wenn ja, seit welchem Jahr? _____
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) ja nein wenn ja, seit welchem Jahr? _____
- Schilddrüsenfunktionsstörung ja nein wenn ja, seit welchem Jahr? _____
- ... wenn ja, welche? _____
- Schilddrüsenunterfunktion
- Schilddrüsenüberfunktion
- Hashimoto-Thyreoiditis
- Sonstige

34. Besteht bei dem Vater des Kindes eine urologische Erkrankung?

ja nein weiß nicht

... wenn ja, welche?

- Hodenkrebs ja nein wenn ja, in welchem Jahr? _____
- (früherer) Hodenhochstand ja nein
- Mumps (in der Kindheit) ja nein
- andere: _____

Sonstige Bemerkungen zu Erkrankungen des Vaters:

Fragen zur Gesundheit des Kindes

(Im Folgenden möchten wir Ihnen (Mutter oder Vater) einige Fragen zur Gesundheit und Entwicklung Ihres Kindes stellen.)

35. Hat Ihr Kind derzeit eine Erkrankung, die schon länger als zwölf Monate besteht? Oder hat Ihr Kind eine Erkrankung die voraussichtlich für eine Dauer von zwölf Monaten oder länger bestehen wird?

ja nein ... wenn ja, welche? _____

36. Nimmt Ihr Kind regelmäßig Medikamente ein?

ja nein ... wenn ja, welche? _____

37. Besteht bei Ihrem Kind eine angeborene Fehlbildung?

ja nein ... wenn ja, welche? _____

38. Besteht bei Ihrem Kind eine rheumatische Erkrankung?

ja nein ... wenn ja, welche? _____

39. Besteht bei Ihrem Kind eine Depression?

ja nein



40. Besteht bei Ihrem Kind eine Schizophrenie?

ja nein

41. Besteht bei Ihrem Kind eine Essstörung?

ja nein

42. Besteht bei Ihrem Kind eine andere seelische Erkrankung?

ja nein ... wenn ja, welche? _____

43. Besteht bei Ihrem Kind eine autistische Erkrankung?

ja nein

44. Besteht bei Ihrem Kind eine Epilepsie (Krampfleiden)?

ja nein

45. Besteht bei Ihrem Kind eine andere neurologische Erkrankung?

ja nein ... wenn ja, welche? _____

46. Wurde Ihr Kind jemals operiert?

ja nein

... wenn ja, warum?

- Unfall oder Knochenbruch ja nein
- Hodenhochstand ja nein
- Phimose (Verengung der Vorhaut) ja nein
- Operation einer Fehlbildung ja nein
- Paukenröhren (Polypen) ja nein
- andere Operationen ja nein

47. Hat Ihr Kind jemals im Krankenhaus gelegen?

ja nein ... wenn ja, warum? _____

48. Hat Ihr Kind eine Allergie?

ja nein ... wenn ja, welche? _____

49. Hat Ihr Kind eine Fehlsichtigkeit (Visus)?

ja nein

... wenn ja, trägt Ihr Kind eine Brille/Kontaktlinsen?

ja nein ... wenn ja, seit welchem Jahr? _____

50. Hat Ihr Kind eine dauerhafte Hörstörung / Schwerhörigkeit?

ja nein

... wenn ja, trägt Ihr Kind ein Hörgerät?

ja nein ... wenn ja, seit welchem Jahr? _____

51. Bei Töchtern: Ist Ihr Kind gegen HPV (Humanes Papillomavirus) geimpft worden?

ja nein weiß ich nicht

Sonstige Bemerkungen zu Erkrankungen des Kindes: _____

52. Wenn Sie das gelbe Vorsorgeheft für die Untersuchungen in der Kinderarztpraxis zur Hand haben, möchten wir Sie bitten, die dort dokumentierten Gewichts- und Größenangaben für Ihr Kind in die folgende Tabelle zu übertragen. Dazu geben Sie bitte die Messergebnisse aus dem U-Heft (bis zur U9) zu Gewicht und Größe Ihres Kindes an.

Falls Sie das Untersuchungsheft nicht zur Hand haben oder es aus anderen Gründen für Sie nicht möglich ist, diese Messergebnisse in diesen Fragebogen zu übertragen, kreuzen Sie dies bitte an:

nein, ich kann keine Angaben zu den kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen machen

Bitte tragen Sie in die Tabelle die Größen- und Gewichtsangaben Ihres Kindes bei den entsprechenden kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen (U-Untersuchungen) an.

	Datum der Untersuchung	Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)
Geburt			
U2			
U3			
U4			
U5			
U6			
U7			
U8			
U9			

Fragen zu Schule und Ausbildung des Kindes

53. Geht Ihr Kind noch zur Schule (außer berufsbildende Schule)?

ja nein ... wenn Sie nein angekreuzt haben, machen Sie bitte mit Frage 55 weiter!

54. Auf welche Schule geht Ihr Kind?

Förderschule

Gymnasium

Realschule

Hauptschule

Gesamtschule

55. Wenn Ihr Kind nicht mehr zur Schule geht – was macht Ihr Kind jetzt?

Ausbildung

Arbeit

Praktikum

Freies soziales/ökologisches Trainingsjahr

Sonstiges

56. Hat Ihr Kind eine Lese-Rechtschreibschwäche (Legasthenie)?

ja nein

57. Hat Ihr Kind ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)?

ja nein weiß nicht

58. Besteht bei Ihrem Kind spezieller Förderbedarf?

ja nein

... wenn ja, in welcher Form? _____

Fragen zu Stärken und Schwächen Ihres Kindes

59.

Jedes Kind ist einzigartig und entwickelt sich auf seine ganz besondere Weise. Wir würden gerne ein wenig über die Entwicklung Ihres Kindes und seine Stärken und Schwächen erfahren.

Bitte markieren Sie zu jedem Punkt „nicht zutreffend“, „teilweise zutreffend“ oder „eindeutig zutreffend“.

Beantworten Sie alle Fragen so gut Sie können, selbst wenn Sie sich nicht ganz sicher sind oder Ihnen eine Frage seltsam vorkommt. Bitte berücksichtigen Sie bei Ihrer Antwort das Verhalten Ihres Kindes in den letzten sechs Monaten.

Inwieweit treffen die folgenden Aussagen auf Ihr Kind zu?

War Ihr Kind...

	nicht zutreffend	teilweise zutreffend	eindeutig zutreffend
... rücksichtsvoll	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... unruhig, überaktiv, kann nicht lange stillsitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... klagt häufig über Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... teilt gerne mit anderen Kindern (z. B. Essen, Spiele, Stifte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hat oft Wutanfälle; ist aufbrausend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Einzelgänger/in, spielt meist alleine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... im Allgemeinen folgsam; macht meist, was Erwachsene verlangen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

... hat viele Sorgen, erscheint häufig bedrückt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hilfsbereit, wenn andere verletzt, krank oder betrübt sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ständig zappelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hat wenigstens einen guten Freund oder eine gute Freundin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... streitet sich oft mit anderen Kindern oder schikaniert sie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... oft unglücklich oder niedergeschlagen; weint häufig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... im Allgemeinen bei anderen Kindern beliebt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... leicht ablenkbar, unkonzentriert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... nervös oder anklammernd in neuen Situationen;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... verliert leicht das Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... lieb zu jüngeren Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... lügt oder mogelt häufig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... wird von anderen gehänselt oder schikaniert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hilft anderen oft freiwillig (Eltern, Lehrern oder anderen Kindern)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... denkt, nach bevor sie / er handelt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... stiehlt zu Hause, in der Schule oder anderswo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... kommt besser mit Erwachsenen aus als mit anderen Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hat viele Ängste; fürchtet sich leicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... führt Aufgaben zu Ende; gute Konzentrationsspanne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

60. Würden Sie sagen, dass Ihr Kind insgesamt gesehen in einem oder mehreren der folgenden Bereiche Schwierigkeiten hat: Stimmung, Konzentration, Verhalten, Umgang mit anderen?

- nein
- Ja, leichte Schwierigkeiten
- Ja, deutliche Schwierigkeiten
- Ja, massive Schwierigkeiten

... falls Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte auch die folgenden Punkte:

61. Seit wann gibt es diese Schwierigkeiten?
weniger als 1 Monat 1 bis 5 Monate 6 bis 12 Monate über 1 Jahr

62. Leidet Ihr Kind unter diesen Schwierigkeiten?
gar nicht kaum deutlich massiv

63. Wird Ihr Kind durch diese Schwierigkeiten in einem der folgenden Bereiche des Alltagslebens beeinträchtigt?

	gar nicht	kaum	deutlich	schwer
zu Hause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mit Freunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
im Unterricht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in der Freizeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

64. Stellen diese Schwierigkeiten eine Belastung für Sie oder die gesamte Familie dar?

keine Belastung leichte Belastung deutliche Belastung schwere Belastung

Haben Sie noch Anmerkungen oder Ergänzungen? _____

Lebensqualität

Bitte lesen Sie sich die folgenden Fragen genau durch. Überlegen Sie sich, wie sich Ihr Kind in der letzten Woche gefühlt hat. Kreuzen Sie die Antwort an, die für Ihr Kind am besten zutrifft.

65. Körperliches Wohlbefinden

In der letzten Woche....	nie	selten	manchmal	oft	immer
... hat mein Kind sich krank gefühlt	<input type="checkbox"/>				
... hatte mein Kind Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>				
... war mein Kind müde und schlapp	<input type="checkbox"/>				
... hatte mein Kind viel Kraft und Ausdauer	<input type="checkbox"/>				

66. Seelisches Wohlbefinden

In der letzten Woche....	nie	selten	manchmal	oft	immer
... hat mein Kind viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>				
... hatte mein Kind zu nichts Lust	<input type="checkbox"/>				
... hat mein Kind sich allein gefühlt	<input type="checkbox"/>				
... hat mein Kind sich ängstlich oder unsicher gefühlt	<input type="checkbox"/>				

67. Selbstwert

In der letzten Woche....	nie	selten	manchmal	oft	immer
... war mein Kind stolz auf sich	<input type="checkbox"/>				
... fühlte mein Kind sich wohl in seiner Haut	<input type="checkbox"/>				
... mochte mein Kind sich selbst leiden	<input type="checkbox"/>				
... hatte mein Kind viele gute Ideen	<input type="checkbox"/>				

68. Familie

In der letzten Woche...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... hat mein Kind sich gut mit uns als Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>				
... hat mein Kind sich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>				
... hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="checkbox"/>				
... fühlte mein Kind sich durch mich bevormundet	<input type="checkbox"/>				

69. Freunde

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... hat mein Kind etwas mit Freunden zusammen gemacht	<input type="checkbox"/>				
... ist mein Kind bei anderen „gut angekommen“	<input type="checkbox"/>				
... hat mein Kind sich gut mit seinen Freunden verstanden	<input type="checkbox"/>				
... hatte mein Kind das Gefühl, dass es anders ist als die anderen	<input type="checkbox"/>				

70. Schule / Ausbildung

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... hat mein Kind die Aufgaben in der Schule/Ausbildung gut geschafft	<input type="checkbox"/>				
... hat meinem Kind der Unterricht Spaß gemacht	<input type="checkbox"/>				
... hat mein Kind sich Sorgen um seine Zukunft gemacht	<input type="checkbox"/>				
... hatte mein Kind Angst vor schlechten Noten	<input type="checkbox"/>				

Fragen zur Aufklärung Ihres Kindes

71. Haben Sie Ihr Kind darüber aufgeklärt, dass es nach einer künstlichen Befruchtung geboren wurde?

 ja nein

... wenn ja, wie alt war Ihr Kind zu diesem Zeitpunkt? _____

... wenn nein, beabsichtigen Sie, Ihrem Kind jemals davon zu erzählen?

 ja nein weiß nicht

... wenn ja, wann möchten Sie das tun? _____

... wenn nein, warum haben Sie sich entschieden, Ihr Kind nicht darüber aufzuklären?

72. Glauben Sie, dass es für Ihr Kind relevant sein kann oder relevant werden könnte, dass es nach einer künstlichen Befruchtung geboren wurde?

 ja nein weiß nicht
Allgemeine Fragen zu Ihrem Haushalt

73. Wie hoch ist das monatliche Nettoeinkommen in Ihrem Haushalt insgesamt? (Das Einkommen, das in Ihrem Haushalt – nach Abzug von Steuern und Sozialabgaben – verfügbar ist)

 unter 1 500 Euro

 1 500 bis 3 000 Euro

 über 3 000 Euro

74. Wie viele Personen leben in Ihrem Haushalt? _____

Vielen Dank für Ihre Geduld und Ihre Unterstützung!

Anmerkungen und Kommentare:

7.3 Fragebogen für Jugendliche

FB_EBV_K_2016/05-11

Hallo,

wir freuen uns, dass du dich dazu entschlossen hast, unseren Fragebogen auszufüllen.

Wir möchten gerne ein wenig von dir wissen, z. B. wie du lebst, was du denkst und was du in der Schule / Berufsausbildung machst.

Bitte beantworte alle Fragen vollständig.

Wähle im Zweifelsfall diejenige Antwortmöglichkeit aus, die am besten deine Antwort widerspiegelt.

Am Ende des Fragebogens hast du die Möglichkeit, Anmerkungen und Kommentare zum Fragebogen einzugeben. Bitte mache von dieser Möglichkeit Gebrauch. Deine Meinung ist uns wichtig.

Als kleine Anerkennung und als Dankeschön für deine Teilnahme möchten wir dir einen Gutschein im Wert von 10,00 Euro schenken. Du kannst dir aussuchen, ob du lieber einen Amazon-Gutschein oder einen iTunes Gutschein möchtest. Bitte wähle am Ende der Befragung deinen Wunschgutschein aus und nenne uns deine E-Mailadresse, damit wir dir den Gutschein an deine E-Mailadresse schicken können. Nach der Zusendung des Gutscheins werden deine Angaben zur E-Mailadresse unverzüglich gelöscht und von uns nicht mehr verwendet.

Vielen Dank!

Bei Fragen kannst du uns gerne kontaktieren:

katarina.block@uksh.de

susanne.elsner@uksh.de



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Fragebogen für Jugendliche

Datum: _____

Allgemeines

1. Wie groß bist du? _____ cm

2. Wie viel wiegst du? _____ kg

3. Hast du Geschwister? ja nein

... wenn ja, wie viele? _____

Wie viele ältere Geschwister? _____

Wie viele jüngere Geschwister? _____

Sonstiges: _____

Schule / Ausbildung / Beruf

4. Geht du noch zur Schule (außer berufsbildende Schule)?

ja nein ... wenn du nein angekreuzt hast: weiter mit Frage 9!

5. Auf welche Schule gehst du?

Förderschule

Gymnasium

Realschule

Hauptschule

Gesamtschule

6. Wie findest du die Schule? Bitte kreuze an, was auf dich zutrifft.

Ich gehe sehr gerne zur Schule

Ich gehe meistens gerne zur Schule

Ich gehe manchmal gerne zur Schule

Ich gehe nicht so gerne zur Schule

Ich gehe sehr ungern zur Schule

7. Wie findest du den Schullauftag?

stressig

etwas stressig

nicht stressig

8. Hast du Nachhilfeunterricht?

ja, regelmäßig

ja, manchmal

nein

FB_EBV_K_2016/05-11

Seite - 2 - von - 9 -

9. Wenn du nicht mehr zur Schule gehst – was machst du jetzt?

- Ausbildung
- Arbeit
- Praktikum
- Freies soziales/ökologisches Trainingsjahr
- Sonstiges

Freizeit

10. Wie lange beschäftigst du dich durchschnittlich pro Tag mit den folgenden Dingen?

	gar nicht	circa 30 Minuten	circa 1-2 Stunden	circa 3-4 Stunden	mehr als 4 Stunden
Computer/Internet für Schule oder Ausbildung	<input type="checkbox"/>				
Computer/Internet in der Freizeit	<input type="checkbox"/>				
Fernsehen/Video/DVD	<input type="checkbox"/>				
Computerspiele/PlayStation/Gameboy/Wii	<input type="checkbox"/>				
Musik hören	<input type="checkbox"/>				
Handy	<input type="checkbox"/>				

11. Wie häufig machst du pro Woche die folgenden Dinge in deiner Freizeit?

	gar nicht	weniger als 1x pro Woche	2-3 x pro Woche	mehr als 3x pro Woche
Freunde treffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ein Instrument spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Wie häufig pro Woche machst du Hausaufgaben bzw. lernst Du normalerweise für die Schule?

	gar nicht	circa 30 Minuten	circa 1-2 Stunden	circa 3-4 Stunden	mehr als vier Stunden
	<input type="checkbox"/>				

Gesundheit

13. Trinkst du Alkohol?

ja nein ... wenn Ja, wie häufig?

- täglich
- 5-6x pro Woche
- 2-4x pro Woche
- 1x pro Woche
- 1-3x pro Monat
- weniger als 1x pro Monat

14. Rauchst du?

- ja nein ... wenn Ja, wie viel?
- sehr selten 1-5 Zigaretten tägl. 6-10 Zigaretten tägl. mehr als 10 Zigaretten tägl.

17. Hast du Pickel oder unreine Haut?

- ja nein
- ... wenn Ja, stört dich das?
- nein ein bisschen sehr

15. Wie zufrieden bist du mit deinem Gewicht?

- ich finde mich gerade richtig
- ich finde mich etwas zu dünn
- ich finde mich viel zu dünn
- ich finde mich etwas zu dick
- ich finde mich viel zu dick
- weiß nicht

16. Hast du schon einmal eine Diät gemacht?

- ja nein

Familie

18. Meinst du, dass man eine Familie braucht, um glücklich zu sein? Oder meinst du, dass man alleine genauso – oder sogar glücklicher leben kann?

- man braucht eine Familie
- man kann alleine genauso glücklich sein
- man lebt alleine glücklicher
- unterschieden

19. Glaubst du, dass man eigene Kinder braucht, um glücklich zu sein? Oder kann man ohne eigene Kinder genauso glücklich oder glücklicher leben?

- man braucht eigene Kinder
- man kann ohne eigenes Kind genauso glücklich sein
- man lebt ohne eigene Kinder glücklicher
- unterschieden

20. Möchtest du eigene Kinder haben?

- ja nein weiß nicht ... wenn ja, wie viele? _____

21. Vorausgesetzt du hättest den richtigen Partner bzw. die richtige Partnerin gefunden. In welchem Alter fändest du es am besten, das erste Kind zu bekommen?

- 20-24 Jahre 25-29 Jahre 30-34 Jahre 35-39 Jahre über 40 weiß nicht

Beziehungen

22. Würdest du sagen, dass du insgesamt gesehen in einem oder mehreren der folgenden Bereiche Schwierigkeiten hast: Stimmung, Konzentration, Verhalten, Umgang mit anderen?

- nein
 ja, leichte Schwierigkeiten
 ja, deutliche Schwierigkeiten
 ja, massive Schwierigkeiten

... falls du diese Frage mit ja beantwortet hast, beantworte bitte auch die folgenden Punkte:

Seit wann gibt es diese Schwierigkeiten?

- weniger als 1 Monat 1 bis 5 Monate 6 bis 12 Monate über 1 Jahr

23. Leidest du unter diesen Schwierigkeiten?

- gar nicht kaum deutlich massiv

24. Bist du durch diese Schwierigkeiten in einem der folgenden Bereiche des Alltagslebens beeinträchtigt?

	gar nicht	kaum	deutlich	schwer
zu Hause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mit Freunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
im Unterricht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in der Freizeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. Findest du, dass diese Schwierigkeiten anderen (Familie, Freunden, Lehrern usw.) das Leben schwerer machen?

- gar nicht kaum schwerer deutliche schwerer sehr viel schwerer

Stärken und Schwächen

26. Der folgenden Fragen beziehen sich auf deine Stärken und Schwächen. Bitte markiere zu jedem Punkt „nicht zutreffend“, „teilweise zutreffend“ oder „eindeutig zutreffend“. Beantworte bitte alle Fragen so gut du kannst, selbst wenn du dir nicht ganz sicher bist oder dir eine Frage seltsam vorkommt. Überlege bitte bei der Antwort, wie es dir in den letzten sechs Monaten ging.

nicht zutreffend teilweise zutreffend eindeutig zutreffend

... ich versuche, nett zu anderen Menschen zu sein, ihre Gefühle sind mir wichtig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich bin oft unruhig; ich kann nicht lange stillsitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich habe häufig Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen; mir wird oft schlecht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich teile normalerweise mit Anderen (Essen, Spiele, Stifte) Beherrschung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich bin meistens für mich alleine; ich beschäftige mich lieber mit mir selbst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... normalerweise tue ich, was man mir sagt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich mache mir häufig Sorgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich bin hilfsbereit, wenn andere verletzt, krank oder traurig sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich bin dauernd in Bewegung und zappelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich habe einen oder mehrere gute Freunde oder Freundinnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich schlage mich häufig; ich kann Andere zwingen zu tun, was ich will	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich bin oft unglücklich oder niedergeschlagen; ich muss häufig weinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... im Allgemeinen bin ich bei Gleichaltrigen beliebt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich lasse mich leicht ablenken; ich finde es schwer, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... neue Situationen machen mich nervös; ich verliere leicht das Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich bin nett zu jüngeren Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... andere behaupten oft, dass ich lüge oder magle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich werde von anderen gehänselt oder schikaniert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich helfe anderen oft freiwillig (Eltern, Lehrern oder Gleichaltrigen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich denke nach, bevor ich handle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich nehme Dinge, die mir nicht gehören (von zu Hause, in der Schule oder anderswo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich komme besser mit Erwachsenen aus als mit Gleichaltrigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ich habe viele Ängste; ich fürchte mich leicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... was ich angefangen haben, mache ich zu Ende; ich kann mich lange genug konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie geht es dir?

27. Bitte lies dir die folgenden Fragen gut durch. Überlege wie es in der letzten Woche war. Kreuze die Antwort an, die für dich zutreffend ist.

Zuerst möchten wir etwas über deinen Körper wissen:

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... habe ich mich krank gefühlt	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich Schmerzen	<input type="checkbox"/>				
... war ich müde und erschöpft	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich viel Kraft und Ausdauer	<input type="checkbox"/>				

... dann etwas darüber, wie du dich fühlst:

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... habe ich viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>				
... war mir langweilig	<input type="checkbox"/>				
... habe ich mich allein gefühlt	<input type="checkbox"/>				
... habe ich mich ängstlich oder unsicher gefühlt	<input type="checkbox"/>				

... und was du selbst von dir hältst:

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... war ich stolz auf mich	<input type="checkbox"/>				
... fühlte ich mich wohl in meiner Haut	<input type="checkbox"/>				
... mochte ich mich selber leiden	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich viele gute Ideen	<input type="checkbox"/>				

... In den nächsten Fragen geht es um deine Familie:

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... habe ich mich gut mit meinen Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>				
... habe ich mich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>				
... hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="checkbox"/>				
... fühlte ich mich durch meine Eltern eingeschränkt	<input type="checkbox"/>				

... und danach um Freunde:

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... habe ich etwas mit Freunden zusammen gemacht	<input type="checkbox"/>				
... bin ich bei anderen „gut angekommen“	<input type="checkbox"/>				
... habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich das Gefühl, dass ich anders bin als andere	<input type="checkbox"/>				

Nun möchten wir noch etwas über die Schule / Ausbildung wissen:

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
... habe ich die Aufgaben in der Schule/Ausbildung gut geschafft	<input type="checkbox"/>				
... hat mich der Unterricht interessiert	<input type="checkbox"/>				
... habe ich mir Sorgen um meine Zukunft gemacht	<input type="checkbox"/>				
... habe ich Angst vor schlechten Noten gehabt	<input type="checkbox"/>				

28. Bist du männlich oder weiblich?

- weiblich
männlich

Wenn du männlich bist, gehe bitte an das Ende des Fragebogens (S. 9) und überspringe die folgenden Fragen!

Wenn du weiblich bist, beantworte bitte noch die folgenden Fragen:

29. Hast du deine Regelblutung schon bekommen?

- ja nein

... wenn ja, wie alt warst du, als du deine erste Regelblutung bekommen hast? _____ (Jahre)

30. Wie lang ist der Abstand vom ersten Tag deiner Regelblutung bis zum ersten Tag deiner nächsten Regelblutung?

_____ (Tage) unregelmäßig weiß ich nicht

31. Hast du Schmerzen, wenn du deine Regelblutung bekommst?

- gar nicht ein bisschen mittelmäßig stark mal so mal so

32. Nimmst du die „Pille“?

- ja nein

... wenn ja, vergisst du hin und wieder, sie einzunehmen?

ich vergesse sie nie	<input type="checkbox"/>
ich vergesse sie ganz selten	<input type="checkbox"/>
ich vergesse meist 1 Tablette pro Packung	<input type="checkbox"/>
ich vergesse meist 2-3 Tabletten pro Packung	<input type="checkbox"/>
ich vergesse mehr als 3 Tabletten pro Packung	<input type="checkbox"/>

33. Hast du Dich gegen HPV (Humanes Papillomavirus) impfen lassen?

- ja nein weiß nicht

Vielen herzlichen Dank für deine Hilfe!

Kommentare und Anmerkungen:

Welchen Gutschein möchtest du für die Beantwortung des Fragebogens zugeschickt bekommen?

- 10,00€ Gutschein Amazon
- 10,00€ Gutschein iTunes

Bitte nenne uns deine E-Mail Adresse, damit wir dir den Gutschein zuschicken können (bitte gut leserlich oder in **Druckbuchstaben** ausfüllen):

Nach der Zusendung des Gutscheines wird deine E-Mailadresse nicht mehr von uns verwendet und nicht gespeichert.

7.4 Erklärung der Ethik-Kommission



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Dr. Maike Schnoor
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie

im Hause

nachrichtlich:
Herr Prof. Katalinic
Direktor des Institutes für Sozialmedizin und Epidemiologie

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 13-193
Datum: 21. Oktober 2013

Sitzung der Ethik-Kommission am 10. Oktober 2013

Antragsteller: Frau Dr. Schnorr / Herr Prof. Katalinic

Titel: Prospektive, kontrollierte Untersuchung (bzw. Befragung von nach einer ICSI (intrazytoplasmatischen Spermieninjektion) geborenen Einlingen (bzw. Mehrlingen) im Alter von 13 bis 15 Jahren und deren Mütter.

Kurztitel: ICSI follow-up III

Sehr geehrte Frau Dr. Schnorr,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Nach der Berücksichtigung folgenden **Hinweises** hat die Kommission keine Bedenken gegen die Studiendurchführung: Die Blutmenge ist zu benennen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr


Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Katalinic
(Soz.med./Epidemiologie, Vorsitzender)
 Herr Prof. Dr. Gieseler
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
Herr Prof. Barkhausen
(Strahlentherapie)
Herr Dr. Bausch
(Chirurgie)
Herr Prof. Dr. Borck
(Med. u. Wiss.geschichte)
Herr Dr. Fieber
(Stellv. Dir. am Amtsgericht Reinbek)

Frau B. Jacobs
(Pflege, PlZ)
 Frau Dr. Jauch-Kara
(Psychiatrie)
Herr PD Lauten
(Kinder- und Jugendmedizin)
Herr Prof. Moser
(Neurologie)
Herr Prof. Rehmann-Sutter
(Med. u. Wiss.geschichte)

Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
 Herr Prof. Dr. Schwaninger
(Pharmakologie)
 Frau Prof. E. Stubbe
(Theologin)
Herr Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klinische Studien)
Frau Prof. Zühlke
(Humangenetik)

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Alexander Katalinic, Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck, der mir die Möglichkeit bot, an seinem Institut zu promovieren. Ein gleich großer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Susanne Elsner. Für meine Fragen und Gedanken fand ich bei beiden immer Unterstützung, der sie sich stets mit kollegialer und motivierender Haltung, schnell und ausführlich widmeten. Und das auch in einer Zeit, in der die Corona-Pandemie die Ressourcen des Instituts im besonderen Maße herausforderte.

Ich danke Frau Katarina Block und allen Mitarbeitern des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck, die an der Erhebung und der Zurverfügungstellung der Daten zur ICSI-III-Studie beteiligt waren. Ein besonderer Dank gilt dabei Frau Jessica Lückert für ihre kompetente Hilfestellung im Umgang mit der Statistik-Software.

Für die Möglichkeit, die Abläufe in einem IVF/ICSI-Labor näher kennen zu lernen, danke ich Herrn Prof. Georg Griesinger und insbesondere Frau Dr. Beate Schöpfer, Leiterin des Labors für assistierte Reproduktion des Universitären Kinderwunschzentrum Lübeck.

Weiter danke ich allen Familien der ICSI- und Kontrollgruppe, die durch ihre Teilnahme an der körperlichen Untersuchung, Nüchtern-Blutentnahme und Beantwortung der Fragebögen einen bemerkenswerten Aufwand tätigten.

Schließlich danke ich meiner Ehefrau und meinen Eltern, deren Unterstützung mir die kontinuierliche Arbeit an der Dissertation ermöglichte.

9 Lebenslauf



Zur Person

Name Max Johannes Martensen
geboren 19.08.1987 in Lübeck

Studium der Humanmedizin

10/2014-06/2021 Universität zu Lübeck
1. Staatsexamen 09/2016
2. Staatsexamen 05/2020
3. Staatsexamen 06/2021

05-09/2020 PJ Anästhesie, Sana Kliniken Lübeck
09-12/2020 PJ Innere, Sana Kliniken Lübeck
12/2020-4/2021 PJ Chirurgie, UKSH, Lübeck
Famulaturen Dermatologie, Radiologie, Arbeitsmedizin, Geriatrie, hausärztliche Versorgung

Weitere berufliche und akademische Ausbildungen und Erfahrungen

08/2006-04/2007 Zivildienst Innere Abteilung, Kreiskrankenhaus Husum
10/2007-10/2010 Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger in Husum und UKSH, Lübeck
10/2010-09/2011 Anstellung als Gesundheits- und Krankenpfleger in der Viszeralchirurgie, UKSH, Campus Lübeck
10/2011-04/2013 Studium Industriedesign, Muthesius Kunsthochschule in Kiel (ohne Abschluss)
05/2013-09/2014 Anstellung als Gesundheits- und Krankenpfleger in der Psychosomatik im Zentrum für integrative Psychiatrie (ZiP), Lübeck

Zeitraum der Dissertation

08/2018-Ende 2019 Sichtung und Auswertung der Daten
Anfang 2019 - 01/2021 Schreiben der Dissertation

Publikationen

2020 Elsner, S., Katalinic, A., Ludwig, A.K., Sonntag, B., Martensen, M.J., Kixmüller, D., Eisemann, N., Ludwig, M., 2020. A comparison of metabolic health parameters in ICSI-conceived and naturally conceived adolescents. *Reprod. Biomed. Online* 41, 686–697.